

老年期痴呆研究会誌

Proceedings of the Annual Meeting of
the Japanese Research Group on Senile Dementia

Vol. 4 1990

編集・発行 老年期痴呆研究会

□ 総目次 □

- ◆ 第4回老年期痴呆研究会(中央) 1
- ◆ 第4回北海道老年期痴呆研究会 49
- ◆ 第4回東北老年期痴呆研究会 73
- ◆ 第4回中部老年期痴呆研究会 91
- ◆ 第4回近畿老年期痴呆研究会 137
- ◆ 第4回中・四国老年期痴呆研究会 151
- ◆ 第4回九州老年期痴呆研究会 163

□ Contents □

- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia... 49
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia 73
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia 91
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia137
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia151
- ◆ The 4th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia163

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 相澤豊三 (老年期痴呆研究会 会長)
- 座長 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)
- 演 題 1 **SHR脳虚血モデルと老化**…………… 1
内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
- 座長 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 演 題 2 **脳血管障害と痴呆**…………… 5
小林祥泰 (島根医科大学第三内科 講師)
- 座長 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
- 演 題 3 **百歳老人の脳**……………10
佐藤 秩子 (愛知医科大学加齢医学研究所 所長・
第一部門 教授)
- 座長 小暮久也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 演 題 4 **虚血性脳障害とシナプスの可塑性について**…14
小野寺 宏 (東北大学医学部神経内科)
- 座長 保崎秀夫 (慶應義塾大学医学部精神神経科 教授)
- 演 題 5 **老年期の記憶障害**……………16
浅井昌弘 (慶應義塾大学医学部精神神経科 助教授)

座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)

- 演題 6 老年期痴呆の危険要因……………21
近藤喜代太郎 (北海道大学医学部公衆衛生学 教授)

座長 阿部 裕 (大阪労災病院 院長)

- 演題 7 老年期痴呆とバウムテスト……………24
小林敏子 (大阪府立弘済院附属病院精神内科 科長)

座長 大友英一 (浴風会病院 院長)

- 演題 8 老人斑に関する諸問題……………31
平井俊策 (群馬大学医学部神経内科 教授)

座長 後藤文男 (慶應義塾大学医学部神経内科 教授)

- 特別講演 アルツハイマー病研究の最近の進歩……………39
井原康夫 (東京都老人総合研究所神経生理部門
室長)

- 閉会の挨拶 沓澤尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)

〔第4回老年期痴呆研究会
主催 老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日時 平成2年7月28日(土) 午後2時～午後5時40分
会場 経団連会館 14階 経団連ホール〕

□ Contents □

- Opening Remarks Toyozo AIZAWA, M.D.
President of the Japanese Research Group
on Senile Dementia
- Chairperson Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University
- Lecture 1 1
**Neurochemical and Histological Disorders
in Cerebral Ischemia in Aged
Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)·····**
Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Center for Emotional & Behavioral
Disorders, Hizen National Mental Hospital
- Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
- Lecture 2 5
Cerebrovascular Disease and Dementia·····
Shotai KOBAYASHI, M.D.
Lecturer, 3rd Department of Internal Medicine,
Shimane Medical University
- Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital
- Lecture 3 10
The Brain of Centenarian·····
Tsuneko SATO, M.D.
Professor & Director, Institute for Medical
Science of Aging, Aichi Medical University
- Chairperson Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 4 14
**Ischemic Neuronal Death
and Synaptic Plasticity·····**
Hiroshi ONODERA, M.D.
Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
- Chairperson Hideo HOSAKI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
School of Medicine, Keio University
- Lecture 5 16
Memory Disorders in Old Age·····
Masahiro ASAI, M.D.
Associate Professor, Department of Neuro-
psychiatry, School of Medicine, Keio University

- Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Lecture 6 **Risk Factors of Senile Dementias**21
Kiyotaro KONDO, M.D.
Professor, Public Health,
Hokkaido University School of Medicine
- Chairperson Hiroshi ABE, M.D.
Director, Osaka Rosai Hospital
- Lecture 7 **The Treetest of Age Associated Dementia**24
Toshiko KOBAYASHI, M.D.
Chief, Department of Psychiatry,
Osaka Municipal Kosaiin Hospital
- Chairperson Eiichi OTOMO, M.D.
Director, The Yokufukai Geriatric Hospital
- Lecture 8 **Recent Topics on Senile Plaque**31
Shunsaku HIRAI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Gunma University School of Medicine
- Chairperson Fumio GOTOH, M.D.
Professor, Department of Neurology,
School of Medicine, Keio University
- Special Lecture **Recent Advances in Alzheimer's Disease**39
Yasuo IHARA, M.D.
Head, Department of Neurophysiology,
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- Closing Remarks Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus Director, Research Institute for Brain
and Blood Vessels - AKITA

The 4th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Japanese
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:00~17:40, July 28th, 1990
Place : Keidanren Hall, Keidanren Kaikan

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 山下 格 (北海道大学医学部精神神経科 教授)
- 座長 米増祐吉 (旭川医科大学脳神経外科 教授)
- 演 題 1 脳虚血と痴呆……………49
 上山博康 (北海道大学医学部脳神経外科 講師)
- 座長 松本博之 (札幌医科大学リハビリテーション部 助教授)
- 演 題 2 ピック病の臨床および画像診断……………55
 伊藤直樹 (中村記念病院神経内科 副院長)
- 座長 安斎哲郎 (市立室蘭総合病院 院長)
- 特別講演1 痴呆—Treatable and Untreatable
 Dementia—……………60
 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
- 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 院長)
- 特別講演2 大脳連合野と認知機能……………67
 酒田英夫 (日本大学医学部第一生理学 教授)
- 閉会の挨拶 伊藤耕三 (札幌花園病院 院長)

第4回北海道老年期痴呆研究会
 主催 北海道老年期痴呆研究会
 北海道医師会
 後援 日本ケミファ株式会社
 日 時 平成2年11月17日(土) 午後3時～午後6時45分
 会 場 ホテルニューオータニ札幌 2階 鶴の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Itaru YAMASHITA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Hokkaido University School of Medicine
Chairperson Yukichi YONEMASU, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery,
Asahikawa Medical College
- Lecture 1 Relationship between Cerebral
Ischemia and Dementia49
Hiroyasu KAMIYAMA, M.D.
Lecturer, Department of Neurosurgery,
Hokkaido University School of Medicine
Chairperson Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.
Associate Professor, Department of Rehabilitation,
Sapporo Medical College
- Lecture 2 Clinical and Imaging Diagnosis
of Pick's Disease55
Naoki ITO, M.D.
Vice-Director, Department of Neurology,
Nakamura Memorial Hospital
Chairperson Tetsuro ANZAI, M.D.
Director, Muroran City Hospital
- Special Lecture 1 Dementia—Treatable
and Untreatable Dementia—.....60
Kunio TASHIRO, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Hokkaido University School of Medicine
Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Director, Jikeikai Hospital
- Special Lecture 2 Association Cortex and Cognitive Function.....67
Hideo SAKATA, M.D.
Professor, 1st Department of Physiology,
Nihon University, School of Medicine
- Closing Remarks
Kozo ITO, M.D.
Director, Sapporo Hanazono Hospital

The 4th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 15:00~18:45, November 17th, 1990
Place : Tsuru Room, The Hotel New Otani
Sapporo

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 小 暮 久 也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 座長 小 暮 久 也 (東北大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 1 **脳血管性痴呆のポジトロンCT
(PET)について**73
上 村 和 夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)
- 座長 笹 生 俊 一 (国立療養所宮城病院 院長)
- 特別講演 2 **老年期痴呆のケアについて**79
足 利 量 子 (東北福祉大学社会福祉学部
社会福祉学科 教授)
- 座長 沓 澤 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
- 特別講演 3 **老年期痴呆とリハビリテーション医学**87
上 田 敏 (東京大学附属病院リハビリ
テーション部 教授・部長)
- 閉会の挨拶 沓 澤 尚 之 (秋田県立脳血管研究センター
名誉所長)

〔 第 4 回東北老年期痴呆研究会
主 催 東北老年期痴呆研究会
後 援 日本ケミファ株式会社
日 時 平成 2 年 11 月 10 日 (土) 午後 2 時 55 分 ~ 午後 6 時 10 分
会 場 長 陵 会 館 2 階 記 念 ホール 〕

□ Contents □

- Opening Remarks
Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
Chairperson Kyuya KOGURE, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine
- Special Lecture 1 **Positron Emission Tomography (PET)
in Cerebrovascular Dementia**73
Kazuo UEMURA, M.D.
President, Research Institute for Brain
and Blood Vessels—AKITA
Chairperson Shun-ichi SASO, M.D.
Director, Miyagi National Hospital
- Special Lecture 2 **Care for Senile Dementia**79
Kazuko ASHIKAGA
Professor, Department of Social Welfare,
Tohoku Fukushi University
Chairperson Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus Director, Research Institute for Brain
and Blood Vessels—AKITA
- Special Lecture 3 **Senile Dementia
and Rehabilitation Medicine**87
Satoshi UEDA, M.D.
Professor & Director,
Central Rehabilitation Service,
University of Tokyo Hospital
- Closing Remarks
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
Emeritus Director, Research Institute for Brain
and Blood Vessels—AKITA

The 4th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Tohoku
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:55~18:10, November 10th, 1990
Place : Memorial Hall, Gonryokaikan

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 長谷川恒雄 (伊豆韭山温泉病院 院長)
- 座長 笠原 嘉 (名古屋大学医学部精神科 教授)
- 演 題 **痴呆と睡眠**
—睡眠ポリグラフィによる検討—……………91
山口成良 (金沢大学医学部神経
精神医学教室 教授)
- パネルディスカッション
- 百歳老人の脳をめぐって**……………98
司会 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)
1. 百歳老人と脳
パネリスト 田内 久 (愛知医科大学 学長)
2. 臨床機能面から
パネリスト 稲垣俊明 (名古屋市厚生院内科 部長)
3. 病理形態面から
パネリスト 佐藤 秩子 (愛知医科大学加齢医科学研究所 所長・
第一部門 教授)
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (国立療養所中部病院 名誉院長)

第4回中部老年期痴呆研究会
主催 中部老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日時 平成2年10月20日(土) 午後2時40分～午後5時55分
会場 名古屋ヒルトン 5階 金扇の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
Director, Izu-Nirayama Rehabilitation Hospital
- Chairperson Yomishi KASAHARA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Nagoya University School of Medicine
- Lecture **Studies on the Relationship between
Dementia and Sleep
by Polysomnography**91
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Kanazawa University School of Medicine
- Panel Discussion **On the Brain of Centenarians**98
Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital
1. Centenarians and their Brains
Hisashi TAUCHI, M.D.
President, Aichi Medical University
2. The Clinical Features and Functions of
Central Nervous System in Centenarians
Toshiaki INAGAKI, M.D.
Chief, Department of Internal Medicine,
Nagoyashi Koseiin, Geriatric Hospital
3. Pathomorphology of the Brain
in Centenarians
Tsuneko SATO, M.D.
Professor & Director, Institute for Medical
Science on Aging, Aichi Medical University
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Director, National
Chubu Hospital

The 4th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:40~17:55, October 20th, 1990
Place : Kinsen Room, Nagoya Hilton

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 西村 健 (大阪大学医学部神経精神科 教授)
- 座長 湯浅亮一 (市立堺病院 院長)
- 特別講演1 クロイツフェルト・ヤコブ病研究の
最近の進歩 137
- 立石 潤 (九州大学医学部附属脳神経病
研究施設病理部門 教授)
- 座長 高柳哲也 (奈良県立医科大学神経内科 教授)
- 特別講演2 パーキンソン病の知的機能障害 139
- 柳澤信夫 (信州大学医学部第三内科 教授)
- 座長 今井輝国 (田附興風会北野病院神経内科 部長)
- 特別講演3 エイズの神経病理学的考察 143
- 平野朝雄 (モンテフィオーレ メディカル センター
神経病理学部 主任
アルバート・アインシュタイン医科大学
病理学兼神経科学部門 教授)
- 閉会の挨拶 尾前照雄 (国立循環器病センター 総長)

第4回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社

日 時 平成2年7月14日(土) 午後2時40分～午後6時15分
会 場 ロイヤルNCB会館 2階 淀の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School
Chairperson Ryoichi YUASA, M.D.
Director, Sakai Municipal Hospital
- Special Lecture 1 **Recent Progress of Studies on
Creutzfeldt-Jakob Disease** 137
Jun TATEISHI, M.D.
Professor, Department of Neuropathology,
Neurological Institute, Faculty of Medicine,
Kyushu University
Chairperson Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Nara Medical University
- Special Lecture 2 **Cognitive Dysfunctions
in Parkinson's Disease** 139
Nobuo YANAGISAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine (Neurology),
Shinshu University School of Medicine
Chairperson Terukuni IMAI, M.D.
Chief, Department of Neurology,
Neurological Center Kitano Hospital
- Special Lecture 3 **Neuropathology in AIDS** 143
Asao HIRANO, M.D.
Head, Division of Neuropathology, Department
of Pathology, Montefiore Medical Center;
Professor, Department of Pathology, and
Professor, Department of Neuroscience,
Albert Einstein College of Medicine
- Closing Remarks
Teruo OMAE, M.D.
President, National Cardiovascular Center

The 4th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Kinki
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 14:40~18:15, July 14th, 1990
Place : Yodo Room, Royal NCB Kaikan

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学医学部神経内科 教授)
- 座長 小川紀雄 (岡山大学医学部附属脳代謝
研究施設 助教授)
- 演 題 1 **動物における空間見当識障害の作成**
—特にそれぞれの脳部位の関与について— …… 151
山下元司 (高知医科大学神経精神科 講師)
- 座長 池田久男 (高知医科大学神経精神科 教授)
- 演 題 2 **アミロイドβ蛋白とアセチルコリン** …… 154
中村重信 (広島大学医学部第三内科 教授)
- 座長 松尾裕英 (香川医科大学第二内科 教授)
- 演 題 3 **痴呆性疾患と周期性脳波異常**
—PLEDsを中心に— …… 156
寺尾 章 (川崎医科大学神経内科 教授)
- 座長 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)
- 特別講演 **記憶障害の臨床** …… 160
山鳥 重 (兵庫県立姫路循環器病
センター神経内科 部長)
- 閉会の挨拶 小澤利男 (高知医科大学老年病学 教授)

[第4回中・四国老年期痴呆研究会
主催 中・四国老年期痴呆研究会
後援 日本ケミファ株式会社
日 時 平成3年5月18日(土) 午後3時25分～午後6時35分
会 場 岡山プラザホテル 5階 延養の間]

□ Contents □

- Opening Remarks
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Professor, Department of Neurology,
Faculty of Medicine, School of Medicine
Chairperson Norio OGAWA, M.D.
Associate Professor, Institute for Neurobiology,
Okayama University Medical School
- Lecture 1 **Spatial Disorientation in Animal:
With Special Reference to Brain Areas** ··· 151
Motoshi YAMASHITA, M.D.
Lecturer, Department of
Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School
Chairperson Hisao IKEDA, M.D.
Professor, Department of Neuro-Psychiatry,
Kochi Medical School
- Lecture 2 **Amyloid β Protein and Acetylcholine** ······ 154
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
Professor, Third Department of Internal
Medicine, Hiroshima University School of Medicine
Chairperson Hirohide MATSUO, M.D.
Professor, Second Department of Internal
Medicine, Kagawa Medical School
- Lecture 3 **Dementing Diseases and Periodic EEG
Abnormalities Specifically
with Regard to PLEDs** ·········· 156
Akira TERAO, M.D.
Professor, Division of Neurology, Department
of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School
- Special Lecture **Clinical Studies on Memory Disturbances** ···· 160
Atsushi YAMADORI, M.D.
Chief, Neurology Service, Hyogo Brain
and Heart Center at Himeji
- Closing Remarks
Toshio OZAWA, M.D.
Professor, Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School

The 4th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 15:25~18:35, May 18th, 1991
Place : Enyo Room, Okayama Praza Hotel

□ 目 次 □

- 開会の挨拶 藤島正敏 (九州大学医学部第二内科 教授)
- 座長 西丸雄也 (福岡大学医学部第一内科 教授)
- 演題 1 久山町における老年期痴呆の臨床疫学的研究
—脳血管性痴呆の特徴と危険因子に関する検討—…… 163
河野英雄 (九州大学医学部第二内科)
- 座長 飯野耕三 (国立療養所福岡東病院 院長)
- 演題 2 脳血管性痴呆の病態生理
—特にLeuko-Araiosisについて—…… 169
栗山 勝 (鹿児島大学医学部第三内科 講師)
- 座長 池田暉親 (宮崎医科大学精神科 教授)
- 演題 3 痴呆患者へのModified Mini-Mental
State Examination(3MS)の試行…… 173
岡山昌弘 (今津赤十字病院 院長)
- 座長 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)
- 特別講演 アルツハイマー病脳の形態学的変化…… 179
宮川太平 (熊本大学医学部神経精神科 教授)
- 閉会の挨拶 井形昭弘 (鹿児島大学 学長)

第4回九州老年期痴呆研究会

主催 九州老年期痴呆研究会

後援 日本ケミファ株式会社

日時 平成2年7月7日(土) 午後4時50分～午後7時15分

会場 博多都ホテル 3階 孔雀の間

□ Contents □

- Opening Remarks
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Professor, 2nd Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University
Chairperson Katsuya NISHIMARU, M.D.
Professor, 1st Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Fukuoka University
- Lecture 1
**Clinical and Epidemiologic Study on Dementia
in a Defined Population. Characteristics
and Risk Factors of Vascular Dementia** 163
Hideo KAWANO, M.D.
2nd Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University
Chairperson Kozo IINO, M.D.
Director, National Fukuoka-Higashi Hospital
- Lecture 2
**Pathophysiology in Cerebral Vascular Dementia:
Study in the Demented Patients
with Leuko-Araiosis** 169
Masaru KURIYAMA, M.D.
Lecturer, The Third Department of Internal
Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
Chairperson Teruchika IKEDA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry,
Miyazaki Medical College
- Lecture 3
**A Trial of Modified Mini-Mental State
Examination to Demented Patients** 173
Masahiro OKAYAMA, M.D.
Director, Imazu Red Cross Hospital
Chairperson Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University
- Special Lecture
**Morphological Changes in the Brain
with Alzheimer's Disease** 179
Taihei MIYAKAWA, M.D.
Professor, Department of Neuropsychiatry,
Kumamoto University Medical School
- Closing Remarks
Akihiro IGATA, M.D.
President, Kagoshima University

The 4th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Supported by : Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Date : 16:50~19:15, July 7th, 1990
Place : Kuzyaku Room, Hakata Miyako Hotel

第4回老年期痴呆研究会—中央—

The 4th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長	相澤 豊三	
President	Toyozo AIZAWA, M.D.	
世 話 人	浦澤 喜一	山下 格
Organizers	Kiichi URASAWA, M.D.	Itaru YAMASHITA, M.D.
	沓澤 尚之	小暮 久也
	Takashi KUTSUZAWA, M.D.	Kyuya KOGURE, M.D.
	大友 英一	後藤 文男
	Eiichi OTOMO, M.D.	Fumio GOTOH, M.D.
	田崎 義昭	赫 彰郎
	Yoshiaki TAZAKI, M.D.	Akiro TERASHI, M.D.
	長谷川和夫	福内 靖男
	Kazuo HASEGAWA, M.D.	Yasuo FUKUUCHI, M.D.
	保崎 秀夫	吉田 充男
	Hideo HOSAKI, M.D.	Mitsuo YOSHIDA, M.D.
	祖父江逸郎	長谷川恒雄
	Itsuro SOBUE, M.D.	Tsuneo HASEGAWA, M.D.
	半田 肇	山口 成良
	Hajime HANDA, M.D.	Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
	阿部 裕	尾前 照雄
	Hiroshi ABE, M.D.	Teruo OMAE, M.D.
	亀山 正邦	西村 健
	Masakuni KAMEYAMA, M.D.	Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
	小澤 利男	高橋 和郎
	Toshio OZAWA, M.D.	Kazuro TAKAHASHI, M.D.
	井形 昭弘	藤島 正敏
	Akihiro IGATA, M.D.	Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
		(敬称略 地区別五十音順)
事 務 局	慶応義塾大学医学部神経内科	
Secretariat	Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo	

SHR脳虚血モデルと老化

Neurochemical and Histological Disorders in
Cerebral Ischemia in Aged
Spontaneously Hypertensive Rats (SHR)

国立肥前療養所

内村 英幸* 大星 博明* 佐藤 雄二*

九州大学医学部第二内科

八尾 博史** 佐渡島省三** 藤島 正敏**

1. はじめに

高血圧発症後（5カ月齢以降）の高血圧自然発症ラット（SHR）では、両側総頸動脈閉塞（BCO）のみで両側大脳半球に広汎な虚血を生じ脳虚血モデルとして確立されている¹⁾。高齢者では、より若年者の場合と同程度の脳虚血でも脳代謝や予後に及ぼす影響は異なると予想されるので、一定の高血圧をもちつつ加齢を重ねる SHR は、高血圧と加齢が脳虚血の病態に及ぼす影響を検討するためには理想的なモデルであろう。今回、老齢SHRにおける一過性脳虚血の影響、特に神経伝達物質の変動について検討したので報告する。

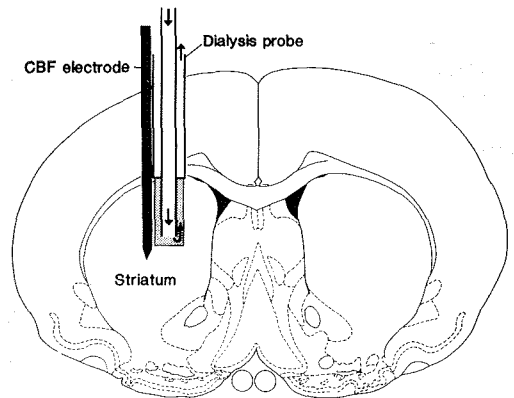


図1 *In vivo* brain dialysis の方法

2. 脳虚血による線条体ドパミン放出

SHR を定位脳固定装置に固定し、線条体に透析用プローベと水素クリアランス法による脳血流測定用電極を留置し、brain dialysisを行った（図1）。このようにしてほぼ同一局所で脳血流と細胞外液中ドパミン濃度を測定することができる。BCOにより脳虚血を作製すると細胞外ドパミン濃度は著増する（図2）が、このようなドパミンの脳虚血による放出は脳血流が8~10ml/100g/min

以下となると起こることがわかっている²⁾³⁾。虚血性神経伝達物質放出の機序を調べるため線条体を灌流する透析液の中に、L-およびN-type 電位依存性カルシウムチャンネルブロッカーであるωコノトキシンを加えておくと、虚血性ドパミン放出が有意に減少する（図3）ので、虚血性ドパミン放出は、少なくともその一部はエネルギー代謝障害に陥ったシナプス前部への異常なカルシウム流入によると考えられる。

*Hideyuki UCHIMURA, M.D. (Director), Hiroaki OOBOSHI, M.D. & Yuji SATO, M.D. : Center for Emotional & Behavioral Disorders, Hizen National Mental Hospital, Saga.

**Hiroshi YAO, M.D., Seizo SADOSHIMA, M.D. & Masatoshi FUJISHIMA, M.D. (Professor) : Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

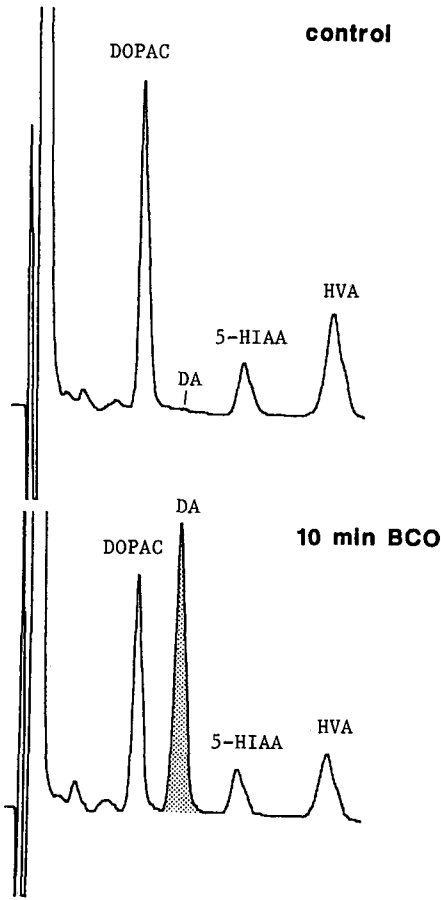


図 2 虚血性ドパミン放出

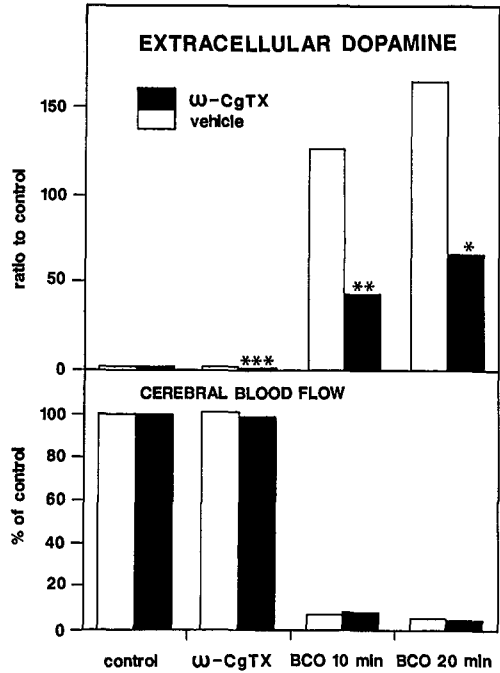


図 3 ω コノトキシン脳内直接投与による虚血性ドパミン放出の減少

3. ドパミン放出による線条体組織障害

あらかじめ黒質を破壊しておく線条体における虚血性組織障害が軽減されるので、虚血性ドパミン放出は線条体虚血性神経細胞死に関与すると考えられている⁴⁾。ドパミン受容体にはD1とD2受容体があるが、一過性脳虚血後にはD1受容体が減少する⁵⁾。このような選択的な受容体の減少や不均衡は脳虚血後の精神症状の出現に関与しうるものかもしれない。

4. 老齢 SHR での検討

15~20カ月齢の老齢 SHR を用いて、20分虚血後60分血行再開時の線条体ドパミン放出について検討した。脳血流は、大脳皮質では BCO 前、BCO 中は成熟 SHR と老齢 SHR 間に差がなく、血行再開後60分には老齢 SHR で成熟 SHR に比し有意に減少した。線条体では、BCO 後

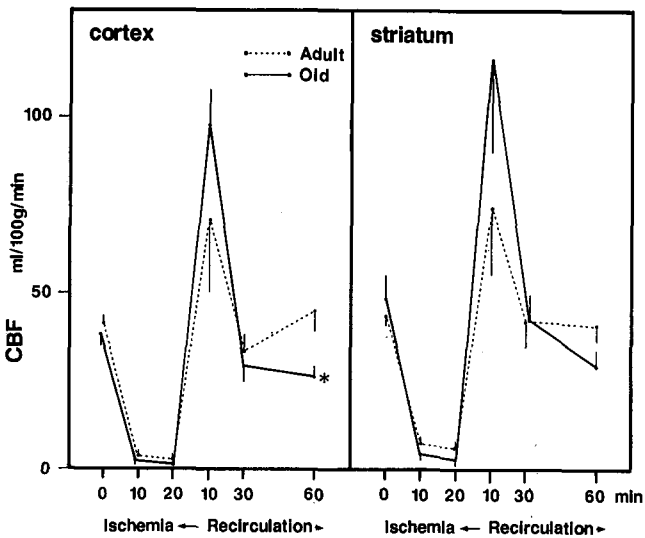


図 4 成熟および老齢 SHR における脳血流の変化

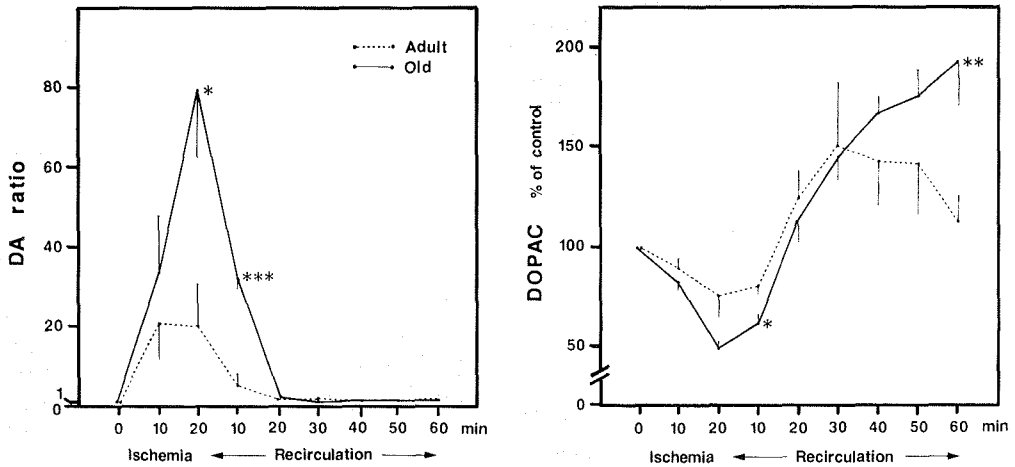


図5 成熟および老齢 SHR における脳虚血および血行再開時の線条体細胞外ドパミン・DOPAC の変化

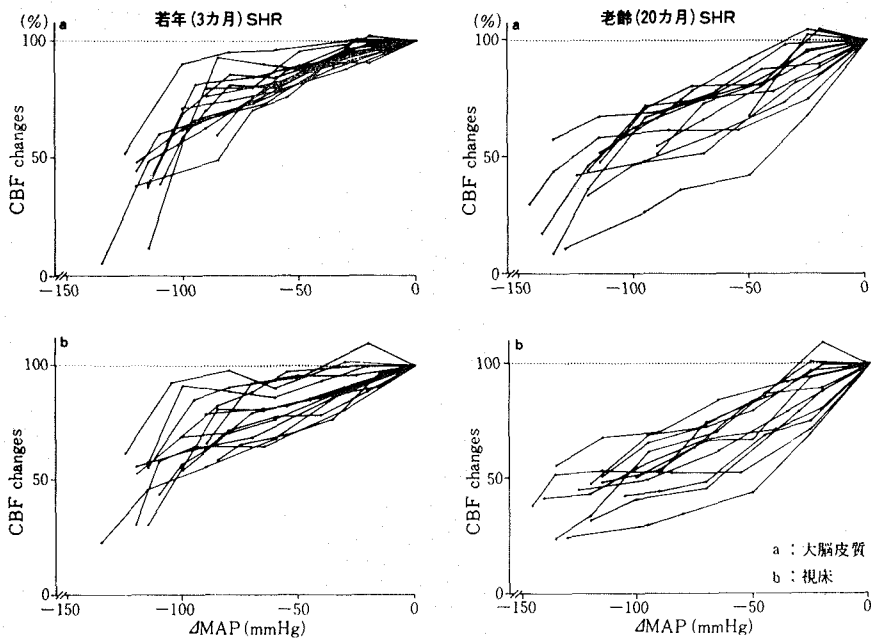


図6 老齢 SHR の脳血流自動調節能⁶⁾

20分で成熟 SHR の $6.1 \pm 1.5 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ に比し、老齢 SHR では $2.2 \pm 1.1 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ とより減少する傾向を示したが、有意差には至らなかった(図4)。線条体細胞外でのドパミンは、BCO 20分で老齢 SHR と成熟 SHR でそれぞれ平均80倍および20倍まで増加し、血行再開により比較的速やかに前値のレベルへ戻った(図5)。DOPAC

は、虚血により老齢 SHR でより減少する傾向を示し、血行再開後は両群ともに増加したが、老齢 SHR では血行再開30分以降も増加を続けた。

今回の成績から、老齢 SHR では成熟 SHR に比し、虚血中にはより大量のドパミン放出が起こることが明らかとなった。SHR では長期間高血圧が持続することにより脳血流自動調節の下限域

が上方へ偏移し⁶⁾, わずかな灌流圧の低下によっても脳血流は減少しやすくなる(図6)。しかし, 脳血流の減少は老齡 SHR で著明な傾向があったが有意差には至らず, 老齡 SHR での一過性脳虚血による細胞外ドパミンおよび DOPAC の変化は加齡自体の影響が主であると思われる。このような老齡 SHR にみられた虚血中の細胞外ドパミン増加の差が脳虚血の組織障害に関与するか否かが今後の問題であろう。

5. 老齡 SHR における虚血性神経細胞死

成熟および老齡雌 SHR をエーテル麻酔下に20分 BCO を行い, 7日後に経左心室的に灌流固定した。脳は HE 染色し, 線条体と海馬を光顕で観察した。成熟 SHR では虚血性変化を認めなかったが, 老齡 SHR では海馬 CA1 領域の錐体細胞の消失, 線条体の中～小型神経細胞の虚血性変化が著明であった。

6. 結 語

SHR の脳虚血の病態が加齡により多大の影響を受けることが明らかとなった。老齡 SHR における神経伝達物質の著明な変動が組織障害を増悪させるものなのか, また, 受容体に生じる異常や海馬での病態などについては今後さらに検討する必要がある。

文 献

- 1) Fujishima M et al : Stroke 6 : 62, 1975
- 2) Yao H et al : Experientia 44 : 506, 1988
- 3) Yao H et al : Neurochem Res 51 : 547-549, 1990
- 4) Globus MY-T et al : Neurosci Lett 80 : 251-256, 1987
- 5) Benfenati F et al : Brain Res 498 : 376-380, 1989
- 6) Fujishima M et al : Gerontology 30 : 30, 1984

脳血管障害と痴呆

Cerebrovascular Disease and Dementia

島根医科大学第三内科／講師

小林 祥泰*

1. はじめに

脳血管障害で痴呆を呈する機序としては、①広汎な大脳病変、②知的精神活動に関連した部位の障害、③広汎な白質病変による皮質連絡路の障害などが考えられている。①に関しては、広汎な認知機能障害に加え、辺縁系に関連した部位が含まれている場合。②は、視床内側部、両側海馬、尾状核周辺、前頭葉病変など。③は、特に前頭葉白質病変が重視されている。今回われわれは、このうち2と3について検討したので報告する。

2. 尾状核周辺梗塞による痴呆について

対象は、脳梗塞発症前には普通の社会生活を営んでおり、脳梗塞発症後より痴呆様症状を呈した一側性尾状核周辺脳梗塞患者10例(平均68歳)。病

変はX線 CT で判定した(図1)。痴呆は DSMIII で判定。全例 Hachinski's Ischemic Score は7以上。痴呆発現後の慢性期に局所脳血流(rCBF)を¹³³Xe 吸入法で測定。

結果：病変が比較的限局していた4例(平均62歳)は1~2カ月以内に知能、精神症状の回復を認めたが、残りの6例(平均72歳)は痴呆が徐々にもしくは段階状に進行した。いずれも発動性の低下が目立っていた。局所脳血流では、図2に示すように病側前頭部の平均値が健常側に比し有意に低下していた。

結論：尾状核周辺梗塞は左右を問わず一側性であっても痴呆を呈する可能性がある。最近、Caplan ら¹⁾により同様な報告があり、痴呆の発現機序については、dorsolateral prefrontal cortex

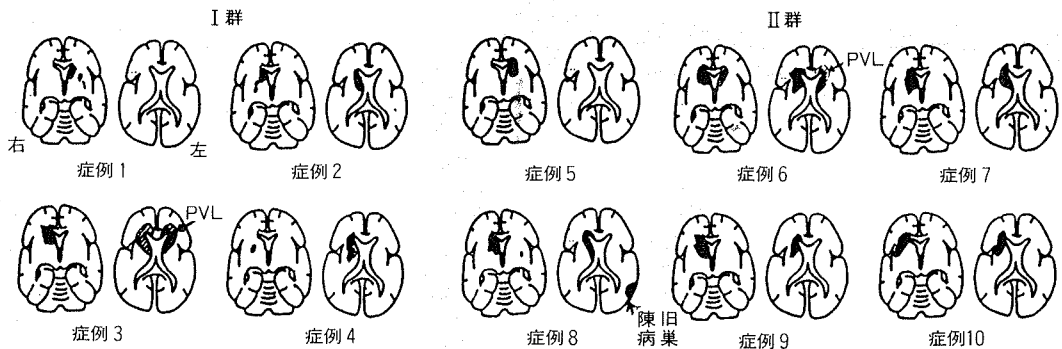


図1 全例における CT 上の病巣

*Shotai KOBAYASHI, M.D.: Lecturer, 3rd Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Izumo.

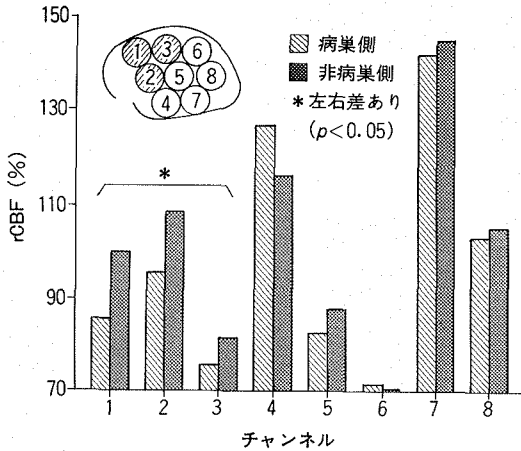


図2 病巣側と非病巣側の局所脳血流量の全脳平均に対する比

と関連する dorsolateral prefrontal circuit, robitofrontal cortex と関連する lateral orbitofrontal circuit, 辺縁系の一部である anterior cingulate circuit などの投射路障害による subcortical dementia の可能性が考えられている。

3. 基底核梗塞における白質病変と知能²⁾

対象は、34例の穿通枝領域多発性梗塞。年齢は52から84歳、平均71歳。このうち14例が脳血管性痴呆である。大半が外来通院可能な中等症までの例である。白質病変は0.15TのMRIで、 T_1 計算画像で T_1 値が400msec以上の部位（正常値は300 msec）とし、その最大径を大脳の8カ所(図3)で

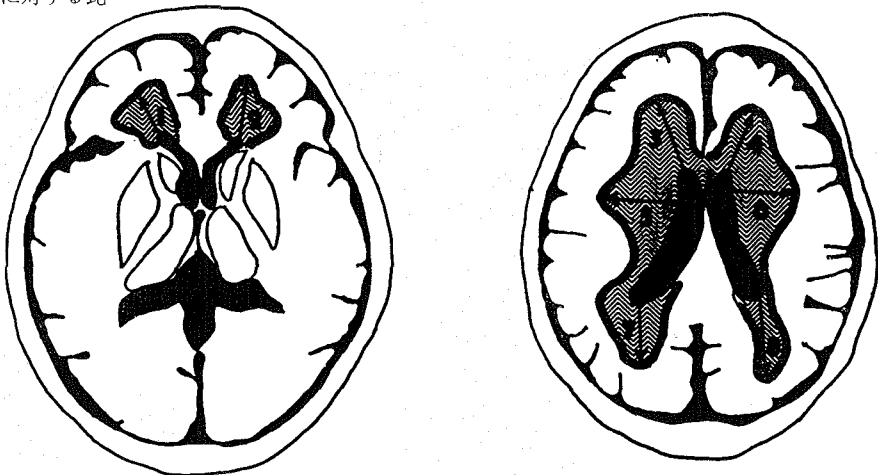


図3 The extent of white matter lesions were measured on T_1 value images in 8 regions from No. 1 to No. 8.

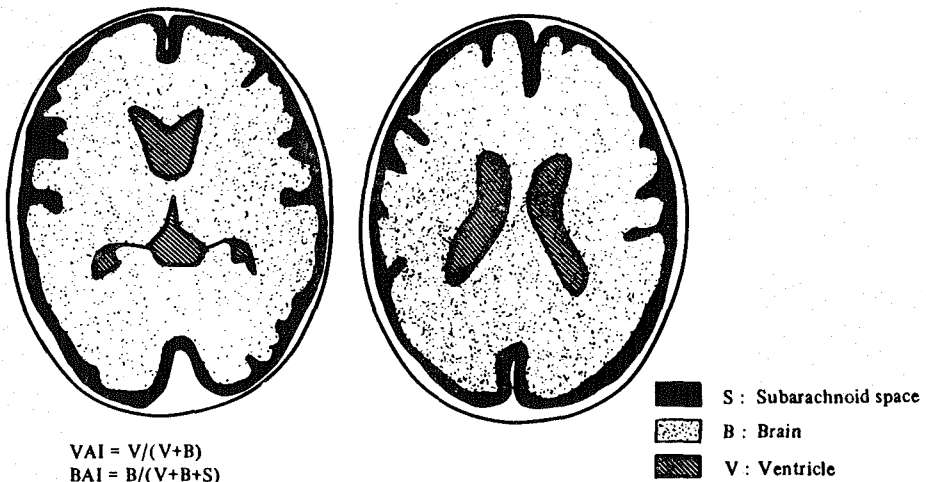


図4 Ventricular area index (VAI) and brain atrophy index (BAI)

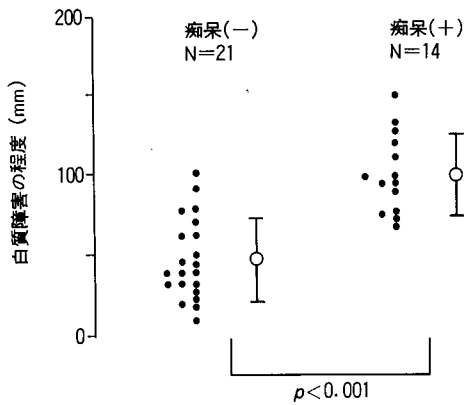


図5 白質障害の程度の比較

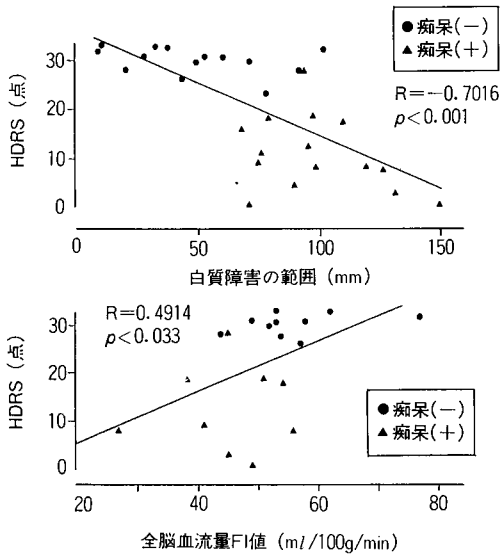


図6 白質障害の範囲とHDRSの相関(上)と全脳血流量とHDRSの相関(下)

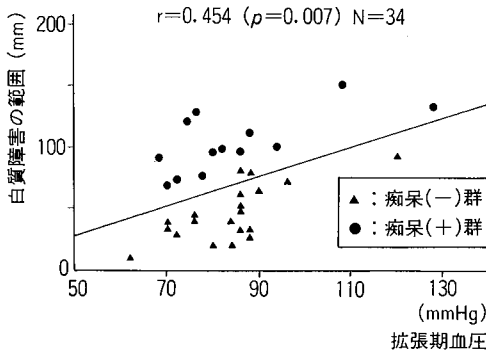


図8 白質障害の範囲と拡張期血圧との相関

表1 Correlation between extent of white matter lesion (EWML) and Hasegawa's dementia rating scale

Region	Correlation coefficient	t-test (p-value)
(Basal ganglia level)		
rt-Frontal	$r = -0.701$	$p < 0.001$
lt-Frontal	$r = -0.790$	$p < 0.001$
(Lateral ventricle level)		
rt-Frontal	$r = -0.621$	$p < 0.001$
lt-Frontal	$r = -0.538$	$p < 0.005$
rt-Central	$r = -0.628$	$p < 0.001$
lt-Central	$r = -0.363$	N.S.
rt-Posterior	$r = -0.189$	N.S.
lt-Posterior	$r = -0.273$	N.S.
Sum of WMLI	$r = -0.682$	$p < 0.001$

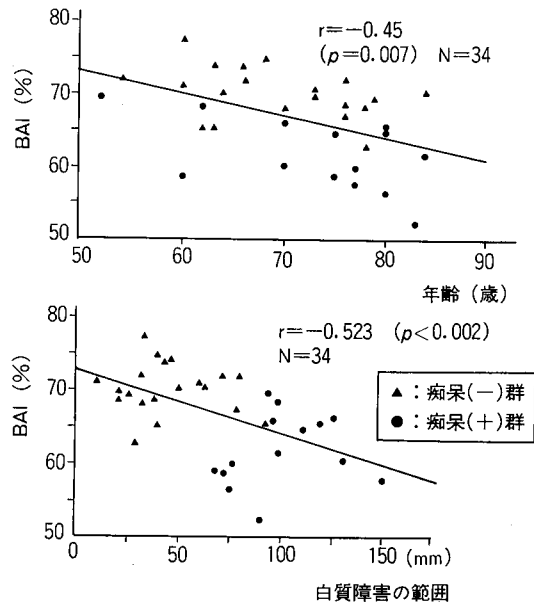


図7 BAIと年齢との相関(上)とBAIと白質障害の範囲との相関(下)

計測した。また、図4のように大脳萎縮度(BAI)をフィルム上で計測した。知能は長谷川式簡易知能スケールで評価した。血圧はMRI施行前の10回の測定値の平均を用いた。

結果：

- 1) 白質病変合計長は痴呆群で有意に大であった(図5)。
- 2) 長谷川スコアは特に前頭部の白質病変の広

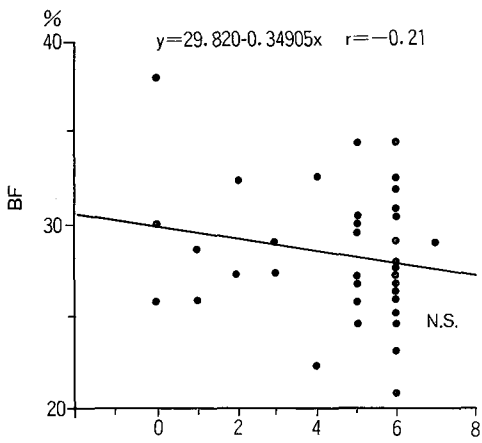
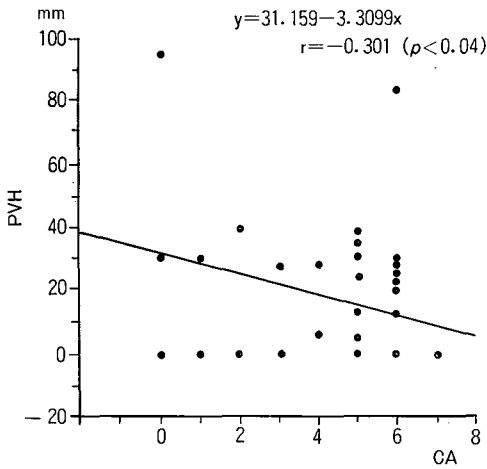


図9 Categories achieved and total PVH (上)と categories achieved and Bi-frontal index (下)

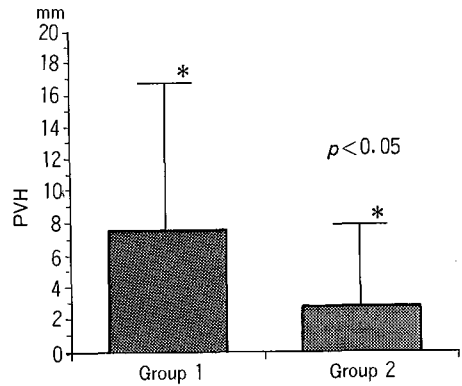


図10 PVH length in the two groups

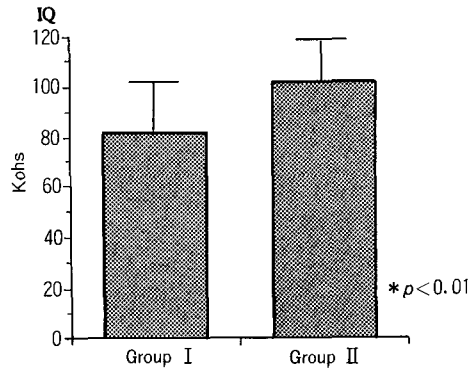
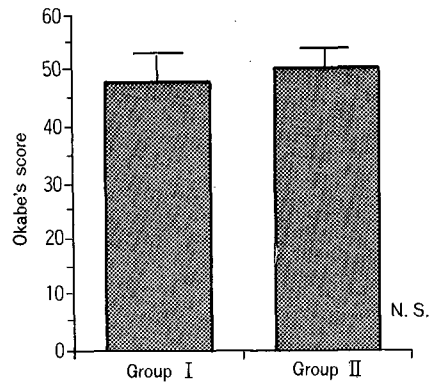


図11 Verbal intelligence (Okabe's score) (上)と performance intelligence (Kohs' block design test) (下)

がりと有意の負相関を示した(表1)。

3) 白質病変合計長は長谷川スコアと有意の負相関を示した(図6-上段)。

4) 白質病変合計長は平均脳血流量と有意の負相関を示した(図6-下段)。

5) 大脳萎縮指数(BAI)(大脳実質面積/頭蓋内面積*100)は長谷川スコアと有意の正相関を示した。

6) 年齢はBAIとのみ負相関を示した(図7-上段)。

7) 白質病変合計長はBAIと有意の負相関を示した(図7-下段)。

8) 血圧,特に拡張期圧が白質病変合計長と有意の正相関を示した(図8)。

総コレステロール, HDL, 血糖, Ht などの危険因子は有意の相関を示さなかった。

以上の結果は多変量解析でも同様であった。

結論: 穿通枝領域の lacunar infarction 例においては、大脳白質病変,特に前頭部病変の広がりや痴呆発現に密接に関与しており,白質病変の発生には高血圧がもっとも関与していることが示唆さ

れた。最近 Kertesz ら³⁾ は、脳血管性痴呆では白質病変がアルツハイマー病に比し明らかに高率であり、その痴呆発現に関与している可能性を示唆している。

4. 正常老化における白質病変と知能

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)・慶応大学変法⁴⁾を用いて、42~73歳の健常成人46名を対象に、前頭葉機能と MRI 上の白質変化の広がりとの関係を検討した。

結果：白質変化の合計長は達成カテゴリー数と相関していたが、一次元法による脳室拡大指数である Evans の bi-frontal index は相関しなかった(図9-上下)。達成カテゴリー数4以下(11名)(I群)と5以上(正常)(35名)(II群)の2群に分けると、前者で前角周囲白質変化の長径が大であり(7.6vs2.8mm) ($p<0.05$) (図10)、年齢も高く(64 vs 59歳) ($p<0.05$)、Kohs' test も低値であった(82.7 vs 102) ($p<0.01$)が言語性知能(岡部式簡易知能評価尺度)には差を認めなかった(図11-上下)。加齢因子に加え白質変化の広がりが潜在性前頭葉機能低下に関与している可能性が示唆された。

結語：局所性脳病変で痴呆を呈することはよく知られているが、一側尾状核病変で痴呆を呈するという報告は少なく、脳血管障害における痴呆発現機序を考えるうえでも興味深い。また、穿通枝領域の多発梗塞性痴呆の機序として前頭葉白質病変の関与が示唆されているが、今回の結果はそれを支持するものである。さらに健常者においても、前頭葉白質変化と前頭葉機能が関連していたことは前頭葉白質変化が潜在的機能低下の原因として重要であることを示唆している。

文 献

- 1) Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS et al: Caudate infarcts. Arch Neurol 47: 133-142, 1990
- 2) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, et al: Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. Stroke 21: 1143-1149, 1990
- 3) Kertesz A, Polk M, Carr T: Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. Arch Neurol 47: 387-391, 1990
- 4) 加藤元一郎: 前頭葉損傷における概念の形成と変換について—新修正 Wisconsin Card Sorting Test を用いた検討—. 慶応医学 65: 861-885, 1988

百歳老人の脳

The Brain of Centenarian

愛知医科大学加齢医科学研究所/所長・第一部門/教授

佐藤 秩子*

1. 百歳老人剖検例

ヒトの平均寿命は年々延長し、プログラムされていると考えられる最長寿命に次第に近づきつつあるとはいえ、なお100歳を超える寿命を全うすることは稀なことに属する。

1989年の第16回日本老年学会(田内 久・会長)は「誇り高き天寿をめざして」を基本テーマとして開催され、その一環として「百歳老人の病理とその背景」がパネル展示として企画され、30年間における日本病理剖検輯報の中から、56例(男14, 女42)の100歳以上の症例がピックアップされた。その記載された病理所見, 主死因などについて検討し, さらに99, 98歳例, 97歳以下の剖検例の所見とも比較検討した。生理的老化—(田内らは本質的な老化の形態像として実質細胞の減数による臓器萎縮をあげている)¹⁾の像のみならず大部分の症例になんらかの病変(病的老化像)がオーバーラップして認められたが, 106, 108歳で剖検所見として全身臓器の萎縮しかあげることができなかったという例があり, 生理的老化の過程を全うし, その個人としての最長寿命を生きた姿であるとも考えられた。また, 全身臓器の細胞減数という観点からすると, 98, 99歳は100歳例にきわめて接近した状態にあることも推測された²⁾。

2. 超高齢者における脳の形態像

高齢者の剖検所見, とくに脳における形態像検

索のため, 名古屋市厚生院の厚意ある協力によって71~99歳の男性50例, 56~104歳女性106例(100歳以上4例, 98, 99歳4例を含む)の検討が許され, とくに臨床的に痴呆の種類, 程度とも比較することができた。数か所における神経細胞数, 海馬領域における神経細胞数, 各種の病的形態像の発現様相, さらに機能を異にする神経細胞における自家蛍光色素顆粒(リポフスチン)の沈着様相などについて検討した。

3. 脳重量の推移

比較に十分な症例数のある女性例についてみると, 74歳以後有意に減少するが, とくに95歳以上の例における減少が顕著である。100歳以上では4例中3例が1,000グラム以下であった。

4. 神経細胞数の推移

加齢に伴う神経細胞減数についてはすでにいくつかの報告があり³⁾⁴⁾, 細胞それぞれの機能によって減数の様相が異なることも報告されている。今回の検索では, 海馬顆粒細胞層, 錐体細胞H1, 2領域では, 臨床的な痴呆の種類, 程度にかかわらず, 逐齡的に減数することが明らかで, とくに95歳以上で顕著である。青斑核では, 75歳以後逐齡的に有意に減数し, 98歳以上では色素量も減少するが, 黒質では, 94歳頃までややゆるやかに減り, その後, 顕著に減数がみられる。いずれにも

*Tsuneko SATO, M.D. : Professor & Director, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi.

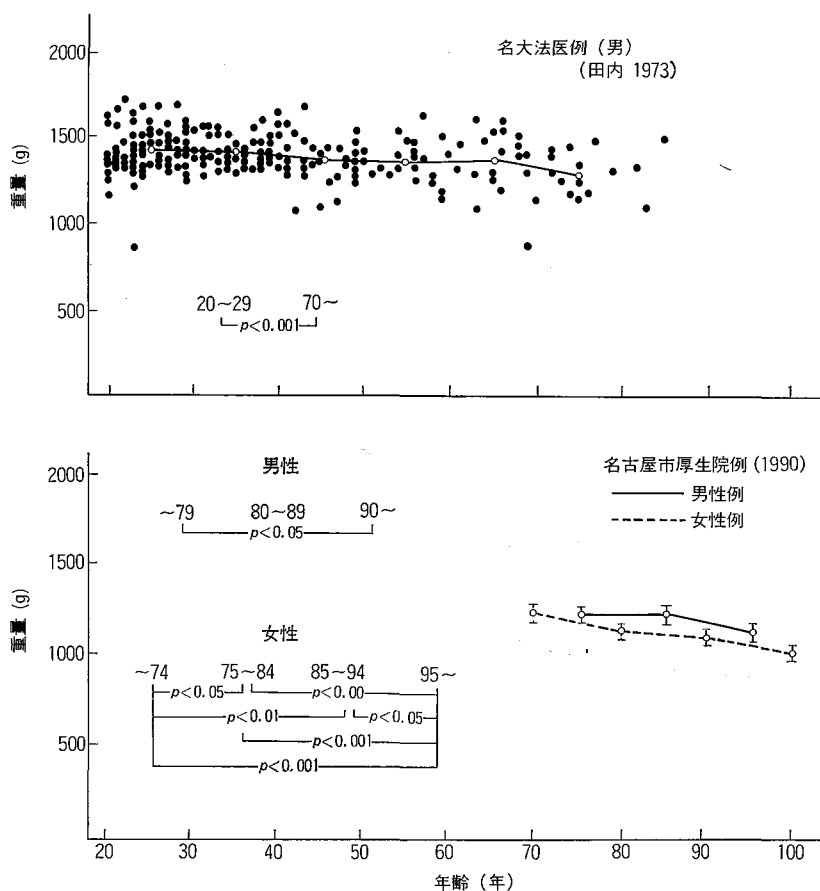


図1 脳重量の年齢消長

せよ、これらの検索した3か所では95歳以後の減数が顕著であったが、生命維持に直接関与する下オリーブ核においては、この年齢においても有意な減数は認められなかった。

5. グリア細胞数と肥大像

神経細胞数の減少に伴って、グリア細胞が増加するという報告がみられる。海馬領域のシナプスのもっとも多いとされる錐体細胞層から顆粒細胞層にかけてのアストログリアの動向をS-100βの免疫組織化学的手法により染色して検討した。神経細胞減数に伴って84歳前後までアストログリアは増加するが、95歳以後では有意に減少し、これを補って、その突起の長さ・太さが顕著に増加することが、微計測により確かめられた⁵⁾。

6. 海馬領域における病変像

痴呆に関連して種々の病変がみられる部位として海馬領域を検索対象とした。神経細胞数については、前述のように逐齡的に減少するが、痴呆の程度との間に平行関係は認められなかった。アルツハイマー原線維変化の発現は加齢に伴い増加し、さらに痴呆の程度の上昇に伴って（痴呆の種類を問わない）一層増加する。一方、老人斑の発現は、痴呆の種類により発現様相が異なる。脳血管性痴呆では老人斑の発現は軽度であり、痴呆の程度の高い混合型痴呆でもとくに顕著ではなく、Alzheimer型老人性痴呆例では、痴呆の程度に伴って増加していた。102歳の痴呆のない例には老人斑はほとんどみられず、アルツハイマー原線維変化がごく軽度のみられたにすぎないが、104歳の痴呆の強い例では両変化がきわめて強く広汎に

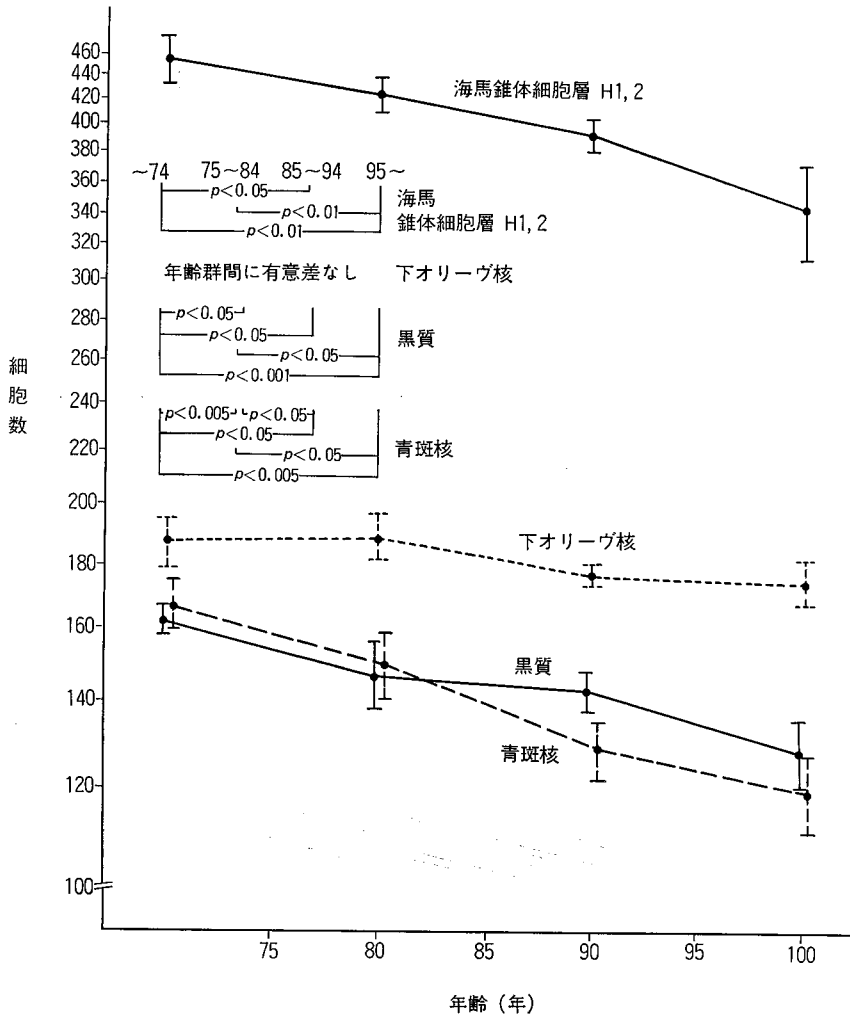


図2 一定視野内神経細胞数の逐齡的消長

みられたのは印象的であった⁶⁾。

7. 百歳例におけるまとめ

すでに朝長は、百歳例の脳には生理的老化の像と病的老化の像が重なり合ってみられると報告している⁷⁾⁸⁾。百歳例における所見は、95歳以後顕著になった連続的なものとみられるが、生理的老化と考えられる細胞減数に各種の病変像が、異なった発現様相を示しながらオーバーラップしていると考えられる。リポフスチン沈着は、その細胞の機能によって異なり、年齢の指標にはならないと考えられた⁹⁾。

文 献

- 1) 田内 久：老化の形態学—基本的形態像とその周辺—。増訂第2版。理工学社 東京、1988, pp99-173
- 2) 田内 久, 佐藤秩子, 伊藤美武, ほか：百歳老人の病理所見とその背景—展望とまとめ。GERONTOLOGY-NEW HORIZON-2 : 23-43, 1990
- 3) 朝長正徳：脳の形態と老化。脳の老化(入来正躬, 朝長正徳・編), 共立出版 東京, 1981, pp 3-59
- 4) Brody H : Aging of the vertebrate brain. In *Development and Aging in the Nervous System* (edited by Rockstein M), Academic Press New York, 1973, pp 121-133
- 5) 佐藤秩子, 甲谷憲治, 水野俊昭 ほか：ヒト剖検脳におけるS-100 β 蛋白の局在についての免疫組

織化学的検討—とくに年齢，痴呆との関連を中心
に—．基礎老化研究 13：179-180，1989

- 6) 佐藤秩子，伊藤美武，水野俊昭 ほか：高齢女性
100剖検例海馬領域における形態像と痴呆．日老
医誌 26：594-601，1989
- 7) 朝長正徳，柄澤昭秀：超高齢者の機能と臓器形態
の対比 4) 神経系．超高齢者の病理，1979，pp 41
- 8) 朝長正徳，吉村正博：長寿者の脳—100歳老人脳
の神経病理—．日老医誌 22：530-535，1985
- 9) 伊藤美武，甲谷憲治，佐藤秩子 ほか：ヒト脳に
おける自家蛍光色素顆粒沈着様相と年齢および
痴呆との関連—海馬を中心として．日老医誌 26：
602-607，1989

虚血性脳障害とシナプスの可塑性について

Ischemic Neuronal Death and Synaptic Plasticity

東北大学医学部神経内科

小野寺 宏* 青木 浩光*
八重 徹司* 小暮 久也*

1. はじめに

海馬は記憶学習に重要な役割を演じており、アルツハイマー病でも著明な障害が認められる。一過性脳虚血負荷後海馬 CA1 錐体細胞が選択的に障害を受けることはよく知られているが、慢性期での海馬での神経伝達機構はほとんど検討されていない。そこでわれわれは、ラット一過性脳虚血モデルを使用して、虚血 100 日後まで経時的に神経伝達機構の変化を検討した。評価には、オートラジオグラフィ法(セカンドメッセンジャー系)と組織化学的方法(succinic dehydrogenase, acetylcholine esterase, Timm 染色)を用いた。

2. 方 法¹⁾

4 vessel occlusion model によりラットに一過性前脳虚血を負荷した。両側の椎骨動脈をペントバルビタール麻酔下に電気凝固し、翌日、両側の頸動脈を動脈瘤クリップを用いて20分間血流遮断した。血流再開 100 日後まで経時的に断頭、速やかにドライアイスパウダーで凍結し凍結切片を作成した。切片をクレジルバイオレット、ヘマトキシリンエオジン染色して組織学的検討も行った。

組織化学: アセチルコリンエステラーゼ、サクシニクデヒドロゲナーゼ、Timm 染色を施行した。

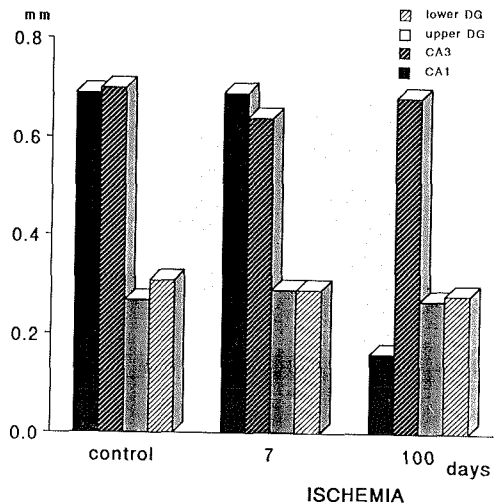


図1 Thickness of hippocampal subfields

受容体オートラジオグラフィ法で細胞内セカンドメッセンジャー系(phorbol ester, inositol 1, 4, 5-trisphosphate, forskolin binding)を解析した。

3. 結果と考察

一過性前脳虚血後海馬 CA1 錐体細胞は選択的に破壊される。虚血 7 および 30 日後の CA1 領域の volume は対照群との間で有意の差を認めないが、100 日後には CA1 領域は著明に萎縮し(正常

*Hiroshi ONODERA, M.D., Hiromitsu AOKI, M.D., Tetsuji YAE, M.D. & Kyuya KOGURE, M.D. (Professor): Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

表 1

[³H] forskolin binding

Values are expressed as fmol/cm²

	CA1 average	CA3 stratum pyramidale	hilus	dentate gyrus stratum moleculare
Control	38	92	140	70
Ischemia 100days	30	86	227*	71

Significant difference from control values: **p*<0.01.

[³H] inositol 1,4,5-trisphosphate binding

	CA1 average	CA3 average	dentate gyrus stratum moleculare
Control	139	58	73
Ischemia 100days	background level	39	42

[³H] phorbol 12,13-dibutyrate binding

	CA1 average	CA3 average	hilus	dentate gyrus stratum moleculare
Control	888	761	783	758
Ischemia 100days	632*	792	773	836

Significant difference from control values: * *p*<0.01.

動物の約20%)、脳室の拡大、隣接する大脳皮質の変形が認められた。Hilus に局在する神経細胞の障害に加えて、CA3 錐体細胞数は CA3b 領域で約30%減少していた。歯状回顆粒細胞には明らかな異常はなかった (図 1)。

組織化学: アセチルコリンエステラーゼ; 正常海馬では、CA1 錐体細胞層に一致して高い酵素活性が認められたが、CA1 錐体細胞破壊 100 日後には CA1 全層に AChE 高活性域が拡大した。Succinic dehydrogenase; 本酵素は主に presynaptic に存在するとされるが、100 日後には CA1 での活性はほとんど失われ、CA3 での酵素活性も著明に低下した。Timm stain; 歯状回 supragranular layer に mossy fiber sprouting が認められた。CA3 では明らかな sprouting の所見は得られなかった。

受容体オートラジオグラフィによるセカンドメッセンジャー系の解析: ここでは 100 日後のデータのみを示す (表 1)。

Protein kinase C 分布を phorbol ester を用いて観察すると、CA1 では対照の 70% の減少にとどまっていたのに対して、IP3 結合はほとんど失われていた。一方、歯状回 stratum moleculare では phorbol ester 結合の増加、hilus では forskolin 結合の増加がそれぞれ認められた。

4. おわりに

海馬 CA1 錐体細胞障害後、CA1 錐体細胞との間でシナプス結合を有していた神経終末の分布と性格が著明に変化していた。虚血後慢性期には、CA3 錐体細胞の障害や歯状回顆粒細胞の異所性 sprouting など、海馬全体で神経伝達機構が変調していることが明らかになった。

文 献

- 1) Onodera H et al: Postischemic synaptic plasticity in the rat hippocampus after long-term survival. Neuroscience (in press)

老年期の記憶障害

Memory Disorders in Old Age

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室／助教授

浅井 昌弘*

1. はじめに

老年期にはなんらかの形で記憶障害が見られることが多い。ここでは精神病理学の観点からまず老年期の記憶機能とその障害につき一般の事項を述べ、正常老人の物忘れと痴呆老人の記憶障害の違いにつき論じ、記憶の単一症候的障害および一過性と持続性の記憶障害、さらには老年期の精神病的症状と記憶障害の問題などを論述する。

2. 老年期の記憶障害

正常老人にも年齢相応の物忘れがあることはやむを得ないが、記憶障害の程度や種類については個人差が非常に大きい。老年期の記憶機能に関係しうる要因としては表1に挙げたように種々のものがあり、単に年齢の問題というよりは遺伝的要因や、それまでその個人が送ってきた人生の諸要因が関連しており、とくに脳とそれを支える身体的健康状態およびアルコールを含む薬物摂取状況が重要である。また、本人自身の意欲と活動性、やる気が良好な記憶を支える大切な要因である。

記憶障害の進行に関するリボアの法則 (T. Ribot, 1882) は現在でも正しく、表2のように最近の出来事から次第に古い出来事に及んで行き、複雑なこと、概念的・知的なことは忘れ易く、簡単なこと、具体的で身体で覚えたことや感情的印象の強いことは忘れ難い。

老年期の記憶障害の種類につき、その概略を表

表1 老年期の記憶機能に関与しうる諸要因

1) 年齢	9) 食物・栄養摂取状況
2) 性別	10) アルコールその他の薬物
3) 遺伝	11) 一般身体的健康状態
4) 性格	12) 中枢神経系の健康状態
5) 教育歴	13) 周囲からの刺激
6) 職業歴	14) 本人の意欲、趣味・スポーツ、訓練
7) 生活水準	15) 活動性 (寝たきりでない)
8) 環境条件	16) 疲労度、生命力

表2 リボア (Ribot) の法則

早くに失われる記憶 忘れ易いこと	後に失われる記憶 忘れ難いこと よく覚えていること
最近の新しい記憶 複雑な事柄の記憶 知的に覚えたこと 頭で覚えたこと 知的な事柄 新しく取り入れたこと	以前の古い記憶 簡単な事柄の記憶 体験的に覚えたこと からだで覚えたこと 強い感情を伴った出来事 日常の慣例、習慣

3に示し、以下に説明する。

3. 正常に近い老人の物忘れ

老人において正常とは何かは難しい問題であるが、正常に近いともいえる老人の普通の物忘れ (いわば良性の健忘) と痴呆に至るような記憶障

*Masahiro ASAI, M.D. : Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

表 3 老年期の記憶障害の種類

A. 正常に近い老人の物忘れ
◎正常老人の良性物忘れ (Kral, 1962)
◎加齢性記憶障害 (Age Associated Memory Impairment, AAMI, Crook, 1986)
B. 痴呆の中の記憶障害
◎アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) (亜型分類, 健忘症候群型, コルサコフ症候群型など)
◎脳血管性痴呆 (脳卒中後痴呆, 多発梗塞性痴呆など)
◎頭部外傷・脳腫瘍・脳炎などによる痴呆
◎ピック病, ハンチントン舞踏病, その他。
C. 記憶だけの単独障害 (単一症候的記憶障害)
◎一過性全健忘 (Transient Global Amnesia)
◎薬物 (眠剤, アルコール, その他)
D. 持続性と一過性の記憶障害 (治療反応性の問題)
E. 精神病状態と記憶障害 (うつ病の仮性痴呆, 妄想と記憶障害など)

表 4 老年期における良性と悪性の記憶障害

	普通の物忘れ, 良性的健忘	痴呆の物忘れ, 悪性的健忘
忘却の部分性	体験の内容だけの忘却	体験したこと自体をも忘却
進行性	進行しない	進行する
失見当	失見当なし	失見当あり
忘却の自覚	忘れることの自覚あり, 気にする, 悩み訴える	忘れることの自覚なし, 忘れていないという
生活の支障	生活の支障ほぼなし	生活に支障あり
人格水準	人格水準低下なし	人格水準低下あり

害 (いわば悪性の健忘) の特徴を対比して表 4 に示す。老人の健忘を良性と悪性に分けるのは、単に健忘の重症度だけの問題ではなく、悪性健忘の特徴をもつ痴呆老人は生命予後が良性健忘老人よりも有意に短く、4年後には2倍以上の60~80%が死亡するということがあり、このことは Kral (1962) や長谷川和夫 (1980) によっても指摘されている。

アメリカの Crook ら (1986) は、加齢性記憶障害 Age-Associated Memory Impairment (AAMI) として「50歳以上で知能は保持されており、痴呆やうつ病その他の疾患はないが、日常生活での記憶力低下を訴え、記銘力テストで成人より1SD (標準偏差) 以上の低下がある場合」を取り上げて薬物療法を検討しているが、これには種々の批判がある。

4. 痴呆における記憶障害

記憶障害は痴呆の中核症状であるが、痴呆では見当識・計算・推理・判断力なども種々の形で障

害され、意欲・感情などを含む行動調整能力の障害が重要である。痴呆をきたす疾患には、表 3-B に示すようにアルツハイマー型老年痴呆や脳血管性痴呆の他にも種々の場合があり、それぞれの疾患によって痴呆がどの時期にどのような形で始まり、どのように進行するのかはさまざまである。アルツハイマー型老年痴呆についても種々の亜型分類がなされており、単純型、抑うつ型、妄想型などの他に、記憶障害の性質についてもコルサコフ症候群型と健忘症候群型(室伏)、その他の区別をすることもできる。

アメリカ精神医学会の診断・統計マニュアル第3版 [DSM-III-R(1987)] による痴呆(という症候群)の診断基準は詳細なものであるが、その中の記憶障害に関する部分を抜粋して要約すると表 5のごとくである。診察時点での症状を横断的に見て短期記憶と長期記憶の障害に分けて考え、縦断的経過から見た記憶障害の進展を軽度・中等度・重度の3段階に分けている。WHO の国際疾病分類 (ICD) 第1版<研究用>(草案) ではアルツハ

表 5 DSM-III-R (1987) による痴呆の診断基準の中の記憶障害 (要約)

短期および長期記憶の障害が明らか。

◎短期記憶障害：新情報を覚える能力の障害，3品目（例，タバコ，鍵，時計）を5分後に想起できない。

◎長期記憶障害：過去に覚えた情報を思い出せない，個人的情報（昨日の出来事，出生地，職業など）や，常識的知識（過去の大統領，よく知られた日付など）の想起障害。

軽度の痴呆：記憶の欠如は最近の事柄において著しい，人や物の名前，電話番号，道筋，会話，その日の出来事などを忘れる。

中等度痴呆：十分に学習された事柄のみが記憶されており，新しい情報はすぐ忘れる。仕事が中断されると仕事を忘れて，そのままに放置する。水道の水を流し放したり，ストーブを消し忘れたりする。

重度の痴呆：記憶障害は重篤で，そのため，近親者の名前，自分の職業，学歴，誕生日，あるいは時には自分の名前さえ忘れる。

表 6 ICD-10 (草案) <研究用>(1989) による Alzheimer 型痴呆の診断基準の中の記憶力低下 (要約)

- 1) 日常生活機能に支障をきたす程度の記憶力低下
- 2) 記憶力低下は，新しい事柄の学習障害に最も明瞭に現れる。痴呆の進行した段階では，以前に記憶した事柄の再生も障害される。
- 3) 記憶力低下は，言語的内容のみでなく，非言語的内容についても生じる。
- 4) 記憶力低下は，主観的訴えに基づくものでなく，客観的に証明しうることが必要。家族など正確な情報源から得た病歴や，神経心理学的検査による確認を要する。

重症度判定

- ①軽度低下：日常生活を軽度障害する程度の記憶力低下があるが，独立した生活は可能である。新しい事柄の学習の障害があるが，初期の軽症例では中間期と長期記憶はほとんど侵されない。たとえば，日常生活の出来事を記録・保持・再生することが困難で，自分の持ち物を置いた場所，社交スケジュール，家族から最近聞いた事柄などが記憶できない。
- ②中等度低下：さらに重度の記憶力低下。十分習熟したこと，熟知していることのみ記憶している。新しい事柄は時々，ごく断片的に記憶されるだけである。自分が住んでいる所のこと，最近していたこと，親しい人の名前などの基本的な情報すら思い出せない。独立した生活は相当障害される。両便失禁も時にありうる。
- ③重度低下：重篤な記憶力低下で，古い記憶が断片的に残っているのみで，近親者も見分けられない。新しい事柄はまったく記憶できない。常時，監督を要する。身の回りの世話はできず，両便失禁もある。

イマー型老年痴呆の診断基準の中の記憶力低下について表6のように述べている。

多発梗塞性痴呆の記憶障害は初期には軽度で，あまり進行せず，記録障害よりも保持障害が目立ち，自分の記憶障害について自覚はあることが多く，末期まで時・場所の見当識や計算力は保たれており，人格も比較的良好に保たれる傾向がある。ピック病では，病初期に物忘れが強いとみなされることが多いが，日常の会話や行動観察から見ると，記憶障害はむしろ軽いように見え，末期に

至るまで記憶は保たれていることがピック病の特徴（松下）と考えられている。

5. 記憶だけの単一症候的障害

痴呆のように知能と生活行動能力が全般的に障害されるのではなくて，記憶機能だけが選択的に障害されて，ある期間の出来事が思い出せないという健忘だけを生じる場合は，単一症候的な記憶障害であって，いわば純粹の健忘症候群とでもいうものである。このようなことが老年期に

表 7 記憶障害の持続性について

	一 過 性・記 憶 障 害	持 続 性・記 憶 障 害
進 行 性 可 逆 性 治 療 反 応 性 障 害 の 例 中 毒, 感 染...	可逆性・記憶障害 reversible amnesia treatable amnesia 一過性全健忘 (TGA), 心因健忘など 催眠剤, アルコール など	進行性・記憶障害 irreversible amnesia treatment-resistant amnesia アルツハイマー型老年痴呆 CO 中毒, ヘルペス脳炎

生じるのは、一過性全健忘 (Transient Global Amnesia: TGA) や催眠薬による一過性のもうろう状態の場合がある。一過性全健忘は、それまで健康であった年輩の人が発作性に突然とりとめないことをいい出し、それが数時間続き、睡眠をとると治るが、発作中のことをまったく覚えていないというものである。催眠薬を服用後に見普通のように行動して会話もしているのに、そのことをあとでまったく覚えていないという場合があり、それはアルコール酩酊によるある期間の健忘に類似のものである。

6. 一過性の記憶障害と持続性の記憶障害

記憶障害が一過性・可逆性であるか、持続性・進行性であるかは、治療反応性の問題を含めて認識しておく必要がある。一過性記憶障害の例としては、一過性全健忘 (特発性あるいは一過性脳虚血など) や軽症頭部外傷 (脳震盪) 後健忘, アルコールなどの薬物による一時的健忘, さらに心因健忘などを挙げうる。持続性・進行性の記憶障害としては、アルツハイマー型老年痴呆や脳血管性痴呆をはじめとするあらゆる脳器質性障害による痴呆があり、重症 CO 中毒やヘルペス脳炎なども健忘症候群を残すことで知られている(表 7)。

7. 精神病的な諸症状と記憶障害

老年期における種々の精神病的症状と記憶障害については、①うつ病の際に見かけの記憶力低下があり、それが痴呆の初期と見誤られる場合を仮性痴呆と呼ぶことがあり、また、②アルツハイマー型老年痴呆を主とする老年期の痴呆性疾患において、「自分の持ち物を取られた」という訴えが多く、これが自分で置いた所を忘れた記憶障害なのか、誰かに盗まれたという被害妄想なのか問題

になることがある。これは持ち物が出てきても、自分の置き忘れだとは認めずに、人がやったことだといいはるので、被害妄想と思われることが多い。③妄想と作話、記憶違い、思い違い、虚言などの区別は必ずしも容易ではない。

8. おわりに

老年期の記憶障害の治療については、患者の健忘や記憶違いを責めたり、叱ったりせずに、受容的に接して、正しい事実を上手に話して理解させるように努める必要がある。薬物療法としては、記憶障害に特異的に有効な薬剤は現時点では確定し難いので、痴呆の治療に準じた対応として脳循環改善薬や脳代謝改善薬などを応用することが考えられる。

参考文献

- 1) 保崎秀夫：記憶障害の臨床。臨床精神医学 17：1293-1297, 1988
- 2) 長谷川和夫：普通の健忘と老年期痴呆はどう違うか。老年精神医学 1：181-187, 1984
- 3) 長谷川和夫：老年期の良性健忘。老年精神医学雑誌 1：17-23, 1990
- 4) 西村 健, 長谷川和夫, 室伏君士, 大塚俊男, 飯塚禮二：痴呆の診断基準。老年精神医学 5：556-571, 1988.
- 5) 松下正明：Pick 病における記憶障害。老年精神医学 1：676-684, 1984
- 6) 松下正明：脳の老化と記憶障害。Dementia 3：174-183, 1989
- 7) 傳野信次, 亀山正邦：脳血管障害と記憶障害。Dementia 3：185-192, 1989
- 8) Kral VA：Senescent Forgetfulness：Benign and Malignant. Can Med Assoc J 86：257-260, 1962

- 9) 浅井昌弘：心因反応および精神病における記憶障害. 老年精神医学 1：694-700, 1984
- 10) 浅井昌弘：記憶障害とその分類. 日本臨牀 45：395-407, 1987
- 11) 鹿島晴雄：記憶障害. Clinical Neuroscience 8：738-740, 1990

老年期痴呆の危険要因

Risk Factors of Senile Dementias

北海道大学医学部公衆衛生学／教授

近藤喜代太郎*

本講演では、アルツハイマー病と血管性痴呆を中心として老年期痴呆の危険要因の研究の現状と将来を展望する。

1. 危険要因とその意義

ある疾患の「危険要因」とは、それを保有すれば保有しない人々よりも罹患しやすい病前事象を指し、統計的相関があればよく、機序の解明を前提としていない。危険要因の主な有用性は、①病因への手がかり、②ハイリスク個体の子知、③除去による発病予防などである。

長い時間で徐々に成立する疾患では、その成立までの各段階の危険要因は必ずしも同じではない。概念的にはそれらは老年期痴呆の場合、①罹患素因、②脳病変の成立の要因、③脳病変がある程度進んでから痴呆化を促す要因、に分けられる。また、一般に複数の危険要因が共存すると発病確率が飛躍的に増すが、本症では、この点は十分に具体的に示されていない。

2. アルツハイマー病の危険要因

本稿では、初老期痴呆とアルツハイマー型老年痴呆を合せて AD とする。

AD の危険要因は一般にケース・コントロール研究で分析されている。本法では患者と対照者の病前事象を比べ、患者に有意に多い要因を検出する。ヨーロッパ共同体は WHO、米国国立老化研究所と共同で EURODEM という組織をつくり、

表1 アルツハイマー病の主な危険要因

- | |
|-------------------|
| A. 性・年齢・同胞情報： |
| 1. 女子（ただし高齢者）* |
| 2. 高齢* |
| 3. 高い母年齢 |
| B. 家族歴・遺伝的特徴： |
| 1. 近親者のアルツハイマー病* |
| 2. 近親者のダウン症候群、白血病 |
| 3. 指掌紋異常 |
| 4. 姉妹染色・分体交換率増加 |
| C. 既往罹患： |
| 1. 頭部外傷* |
| 2. 甲状腺疾患 |
| 3. 歯牙喪失 |
| D. 心理的・社会的特徴： |
| 1. 病前性格 |
| 2. 低い教育歴 |
| 3. 不活発な精神生活・社会参加 |
| 4. 不活発な運動・体操 |

* 確実またはほぼ確実

活動の一つに AD の危険要因のメタ分析（別々の研究を合せて大資料として分析しなおす）を開始した。この研究は終わっていないが、表1はケース・コントロール研究でこれまで得られた主な危険要因である。

著者は多くの文献を挙げてこれらを考察したので¹⁾²⁾、本稿ではDに重点をおく。

a. 生来性の要因

表1のA 3～Bがそれに当たる。1987年以来、

*Kiyotaro KONDO, M.D. : Professor, Public Health, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

表2 アルツハイマー病における頭部外傷のオッズ比

Broe ら (未発表):
病前のすべての頭部外傷1.33 (同男子のみ1.75), 病前10年未満 1.60 (同男子のみ 2.33), ボクシング・レスリング・ラグビー歴1.07
Soininen & Heinonen (1982): 0.67
Amaducci ら (1986): 2.00 (集団対照群)
近藤 (1989): 17.7*** (意識消失ないもの含む)
Shalat ら (1987): 2.4 (重い頭部外傷)
Chandra ら (1987): 6.0
Heyman ら (1984): 5.31*
French ら (1985): 4.50**
Graves ら (1987):
意識消失を伴うもの 3.0*, 伴わないもの 5.0*, 受傷機転・意識消失時間には差がない. 受傷から AD発症までの年数が30年以上 1.5, 10~29年 5.0, 1~9年 9.7, 傾向の有意差 $p=0.002$

特記しないかぎり, 意識消失を伴う頭部外傷を調査.
Amaducci ら (1986) は重い頭部外傷のあるADを除外. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

家族性 AD で β 蛋白の遺伝子分析が進展し, 21番, 19番染色体との連鎖が検出されたのは大きい進歩であるが, AD の場合, 分子遺伝学と古典的方法による統計遺伝学的知見とが不釣り合いで, 後者がかえって遅れている。私見ではあるが, AD の数%は単優性で, 残りは多因子性と考えられる。A3, Bは後者の危険要因の一部であるかもしれない。

表4 アルツハイマー病と若い時からの体操・運動習慣

運動・体操	患者	正常者	オッズ比
他の人に比べてよく運動・体操をした方でしたか (いいえの%)			
小学校	50	19	4.26*
小~20歳	54	29	2.87*
20~39歳	61	42	2.16
40歳~	82	42	6.29*
40~50歳の頃お丈夫でしたか (病気がちの%)			
	11	13	0.83
40~50歳頃休日に運動しましたか			
運動した (定期, 不定期)	18	46	0.24*
運動はしない	82	54	3.88*
どの年齢でも運動習慣なし	32	17	2.30

* $p<0.05$

b. 既往疾患

多くの知見のなかで, 現在, 受け入れ得るのは頭部外傷だけである (表2)。

c. ライフスタイル

病前性格は内閉, 感情, 無力, 粘着型と相関するという³⁾。学歴は6研究中4で低学歴と相関する²⁾。不活発な精神生活・社会参加 (表3), 不活発な運動・体操 (表4)⁴⁾ はつよい危険要因である。

d. 今後の問題

AD, とくに家族集積性の低い老年期の症例の

表3 アルツハイマー病と血管性痴呆における趣味, 余暇, 交際などのオッズ比 (40, 50歳台を中心に)

質問 (一部の長文は省略, 回答の選択肢は 2~5)	アルツハイマー病	血管性痴呆
仕事を除き手紙・電話はどのくらいでしたか	25.3***	1.53***
友人・家族・親族を訪ねましたか	4.2**	0.92
団体に入っていましたか (町内会など, 義務的加入を除く)	2.8	高い
バス・電車・車で外出しましたか (仕事を除く)	4.9***	1.79*
退職後, 何かやりたいことがありましたか	9.0***	—
新聞・本はよく読みましたか	16.0***	1.67
社交的な方ですか	2.7*	0.75
口数は多い方ですか	2.5	1.35
世話好きの方ですか	2.2	1.20
友人が訪ねてくる回数は多い方ですか	2.9*	1.33

質問1, 2以外はその行為・活動傾向の少ないとき「要因保有」とする。各質問の回答の選択肢 2~5個をくくって要因保有・不保有としたが, 規約は省略する。 * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

表5 多発梗塞性痴呆／ビンスワンガー病の危険要因

A. 脳の循環障害に関する主な要因：	
1.	高血圧とその進展—既知の諸要因
2.	動脈硬化とその進展—同上
3.	脳循環動態の障害に影響する短期的要因
B. 大脳白質のびまん性病変に関する主要因：	
1.	動脈硬化による脳虚血—動脈の閉塞機転，血圧の自動調節低下，間歇的血圧低下など
2.	多発性塞栓形成
3.	脳外の要因—不整脈，心肺異常，低血糖，高 Ht，凝集性亢進など
C. 痴呆化に関する主な要因：	
	血球
1.	脳病変の成立以前の要因—教育，性格，精神社会生活など
2.	脳病変の成立以後の要因—基礎疾患の診療，脳活動，運動，社会生活，家庭生活など

中核には老化があり，おそらく多くの遺伝子と多くの環境因子がそれを促進すると推測される。表1～4はその一部にすぎず，今後の研究でより多くの，より相関のつよい危険要因が検出される希望がある。

3. 血管性痴呆

脳循環のさまざまな障害に起因する痴呆はすべて血管性痴呆 VD であるが，ここではその70%ほどに相当する多発梗塞性痴呆とビンスワンガー病を主な対象とする。

a. 日本の脳血管障害の変段と血管性痴呆

近年，脳血管障害が激減したが，減少が著しいのは女子より男子，高齢老人より若年老人，梗塞より出血，小径よりは大径血管の事故である。そのため高齢老人の小血管の再発性閉塞性機転が相対的に増し，人口高齢化とともに患者の実数も増している。

痴呆はこの病型に好発するが，その機序は単純でなく，脳内・脳外動脈の病変，心肺機能，血液性状などを含むさまざまな要因に影響された異常の終末的状态であると思われる。

b. 血管性痴呆の危険要因

やや概念的ではあるが，表5は基礎疾患の自然史に対応させてこれを分けたものである。ケース・コントロール法にだけ依存するADと異なり，A1, 2では大規模な集団調査が行われているが，この段階に成立する異常はまだ痴呆にまで及ばない。A3, Bでは多面的な臨床的研究が行わ

れているが，断片的なケース・スタディの域にある。また，CについてはADと同様，知見がきわめて乏しい。

近年，ライフスタイルの変化とともに脳血管障害の危険要因が変わりつつあるが，私どもの調査(未発表)によると，現在みられるVD患者はこのような変化であたらしく抬頭したのではなく，むしろ既知の，日本的な諸要因に長く暴露されながら近年の栄養改善，医療保健の進歩のお蔭で大出血・大梗塞を免れて高齢に達した人々に起きていると推察される。

その意味でVDの予防は高血圧・動脈硬化の阻止が一次的であるが，すでに軽度の脳病変が起きた患者に対してA3, B群の要因に介入することもきわめて大切であると考えられる。

今後，注目すべき分野にCがある。表3が示唆するように，脳病変の成立以前の要因は非特異的で，変性であれ，循環障害であれ同程度の脳病変が起きたとき，どの程度に痴呆するかにかかわるとも考えられる。

引用文献

- 1) 近藤喜代太郎：遺伝学からみた Alzheimer 病，老年期痴呆 4：67-74, 1990
- 2) 近藤喜代太郎，ほか：老年期痴呆の危険要因；予防に向けて．老年精神医学雑誌 1：141-149, 1990
- 3) 柄沢昭秀：痴呆の病前性格．臨床精神医学 19：601-606, 1990
- 4) 金森雅夫，近藤喜代太郎：未発表，1990
(表2の文献は文献2に掲げてある)

老年期痴呆とバウムテスト

The Treetest of Age Associated Dementia

大阪府立弘済院附属病院精神内科/科長

小林 敏子*

1. はじめに

バウムテストは、1949年 Korl Koch によって表された“Der Baumtest-Der Beziehungsversuch als Psychodiagnostisches Hilfsmittel”¹⁾に記載された投影法に属する性格テストであり、実のなる木を一本描かせることにより、被験者の意識下の種々の層の心理状況を知ることのできるテストであると考えられている。わが国には1960年代の初めに国吉ら²⁾によって紹介され、高木ら³⁾や一谷ら⁴⁾によって発達テストとしての研究もされ、現在、広く人格テストならびに発達テストとして使用されている。バウムテストの老年者への適用はいまだ少ないが、著者は、本テストが老年者の心理状況および精神機能の衰退状況を知る上で、有用な検査法であると考えている。

2. 老年期痴呆の診断補助手段としてのバウムテスト

老年期痴呆の診断は、主に臨床的所見、CT スキャン、MRI、脳波検査、知的機能検査、心理検査などの所見や日常生活動作評価などにより総合

表1 老年期痴呆評価スケール、心理検査

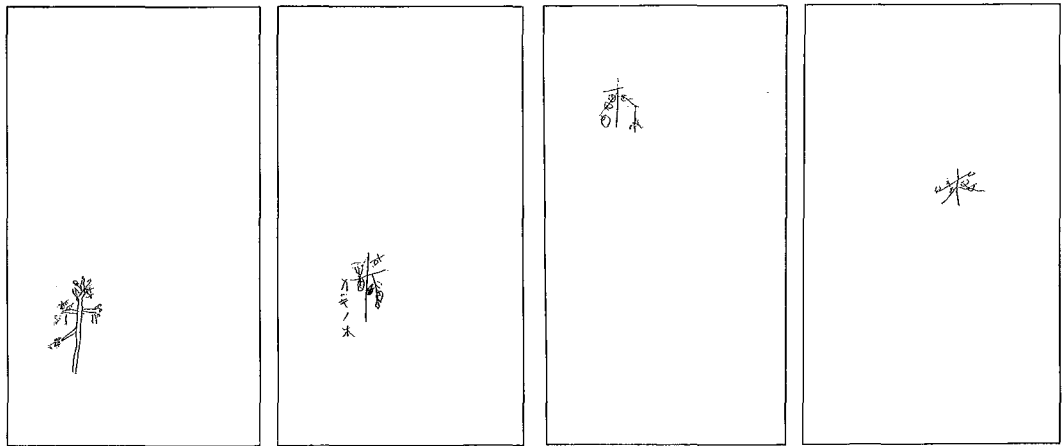
- 1) 知的機能検査
長谷川式簡易知能評価スケール
Mini-Mental State
N式精神機能検査
- 2) 日常生活行動評価スケール
GBS スケール, CDR, FAST
NM スケール・N-ADL
- 3) 心理検査
バウムテスト
ロールシャッハテスト

的に行われている。うつ病や神経症などの鑑別診断や痴呆の程度の判定には、これらの検査の中でも、図1に示す知的機能検査や日常生活動作評価スケールが役立つが、バウムテストやロールシャッハテストのような心理検査も有用である。表2に Klages の提言⁵⁾を示すが、バウムテストは、表現と表示を通じてそのパーソナリティにアプローチしようとするのに対して、ロールシャッハテストは、印象と感知を媒体として実施されている。バウムテストは、ロールシャッハテストに

表2 L. Klages の提言

知覚 Wahrnehmung	—	印象 Eindruck	受容 Erleidnis
		感知 Anschauung	→ ながめ Blick
運動 Bewegung	—	表現 Ausdruck	造成 Wirknis
		表示 Darstellung	→ 指さし Zeigen

*Toshiko KOBAYASHI, M.D.: Chief, Department of Psychiatry, Osaka Municipal Kosai-in Hospital, Osaka.



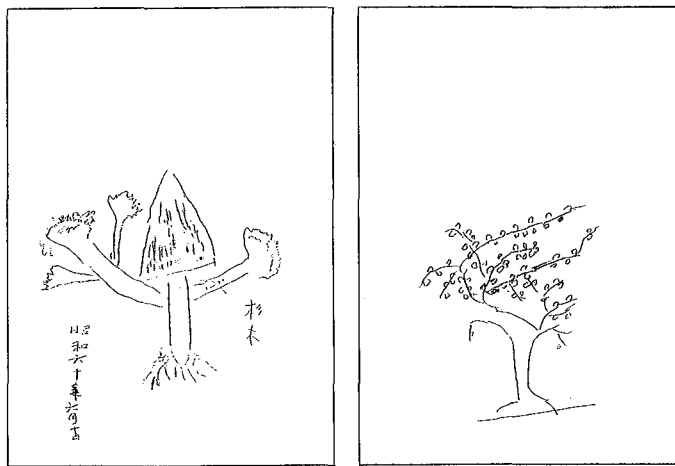
a: '84. 8. 90歳・女性

b: '84. 12. 90歳・女性

c: '85. 8. 91歳・女性

d: '86. 3. 92歳・女性

図 1



a: '85. 6. 80歳・女性

b: '85. 12. 81歳・女性

図 2

比べて短時間で実施でき、被験者に負担をかけることが少ない利点がある。図 1-a~d に、老年期痴呆（脳血管性痴呆から混合型痴呆に至った）の長期的な経過をバウムテストでみた例を示す。初期のもの盗られ妄想と抑うつのみられた90歳の時に描いたバウム（樹木画）は2線幹で木らしいものであるが、縮小と左下への偏位がみられる。痴呆が進むに従って、形態のくずれがみられ、木という文字と木のイメージが重ってくる。図 2 に、嫉妬妄想を示した脳血管性痴呆（80歳の女性）のバウムを示す。図 2-a を描いた頃には、夫が浮気しているといつて刃物を持ち出し、暴れた

り、泣いたりの状態であったが、治療後おちつき、図 2-b のバウムが描かれた。図 3 に、身体的合併症によりせん妄が出現し、痴呆様の状態を呈した79歳の女性のバウムの治療による変化を示した。図 4-a には、うつ状態が著しく、独語や幻覚が出現し、痴呆様の状態を呈した78歳の女性のバウムを、図 4-b に、症状の軽快した折に描いたバウムを示した。このように、バウムテストを通して老人がどのような心理状況にあり、どのような経過をたどるかを知ることができる。また、痴呆の程度をある程度推測することができる⁴⁾。

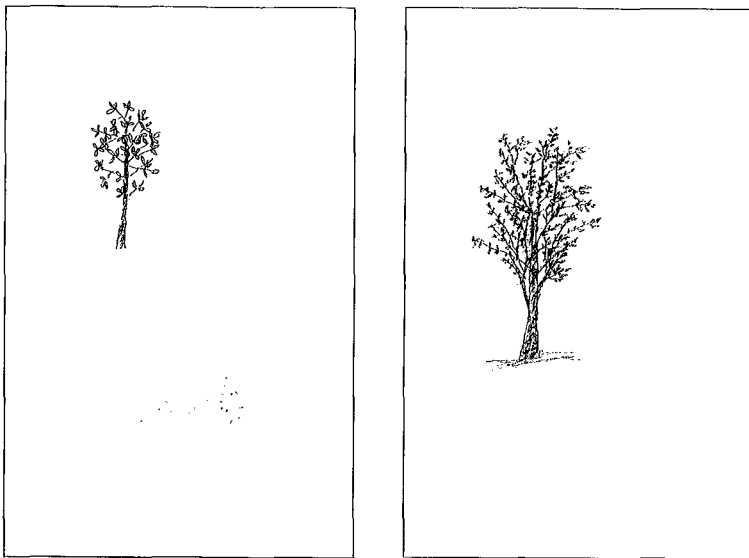


'86.9. 79歳・女性

'86.10. 79歳・女性

'87.11. 79歳・女性

図3



a:'83.10. 78歳・女性

b:'83.11. 58歳・女性

図4

3. 生理的加齢にみられるバウムの変化

老年期痴呆のバウムテストについて論ずる時、生理的加齢に伴ってみられるバウムの変化について知っておく必要がある。図5に、30歳代から80歳代までの健常者の描いた代表的なバウムを示す。バウムをみる時、国吉ら⁷⁾の整理表に従って、全体的印象、幹、樹冠、枝、葉、実、地平、幹と樹冠の比率、使用領域、領域使用量などにつ

いて検討するが、加齢に伴ってみられる変化は表3の通りである。樹冠の高さに対する幹の高さの比率の変化を幼児期から高齢期まで図示すると、図6のようになる。また、領域使用量の加齢による変化は図7の通りである。

4. 老年期痴呆にみられるバウムの変化

表4に、検討を行った健常者群と痴呆群の対象

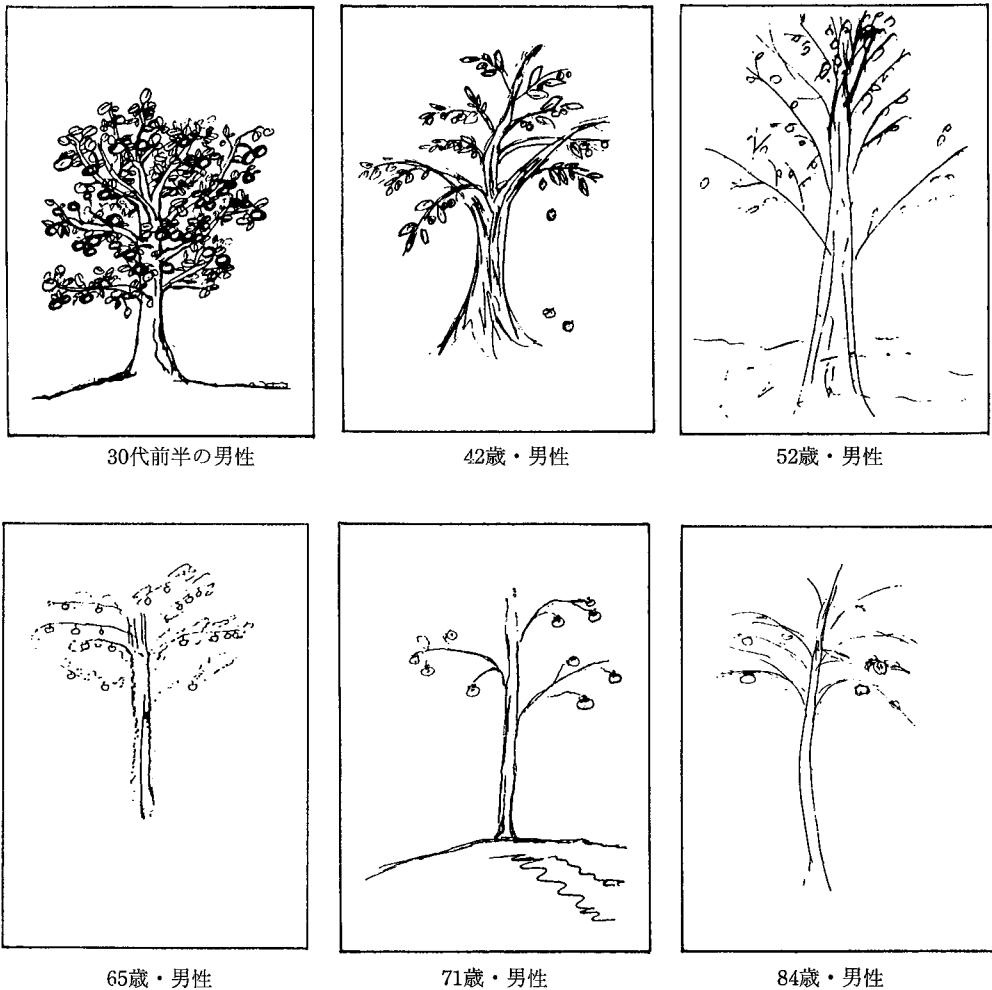


図5 生理的加齢群のバウムの例示

者数，平均年齢などを示す。老年期痴呆群のバウムについて検討を行った結果みられたバウムの変化は，表5の通りである。全般的傾向としては，生理的加齢に伴ってみられる変化がより高い頻度で出現し，痴呆が重度になるほど，その出現率が高くなる⁴⁾。図8にその一部を示図するが，痴呆群では，樹高5cm以下の極小のバウム，地平の消失，形態の不良，力動感・生氣感の欠如などが痴呆の進行とともに高い頻度で出現する。また，空間使用量の著しい減少と使用領域の偏位がみられた。

5. まとめ

バウムテストは，表現と表示を通して老年者の

表3 生理的加齢にみられるバウムの変化

- ・樹冠の高さに対する幹の高さの比率の増加
- ・木の高さに対する幅の太さの比率の減少
- ・樹木の縮小化
- ・地平の消失
- ・一線幹
- ・幹上を冠がおおう木の減少
- ・幹先端開放
- ・立体描写の減少
- ・枝の一線枝化
- ・筆圧の弱圧化

心理状況や精神機能の衰退状況の一面を知ることのできる検査法であり，老年期痴呆の診断補助手段ならびに経過観察など痴呆を理解する上で有用

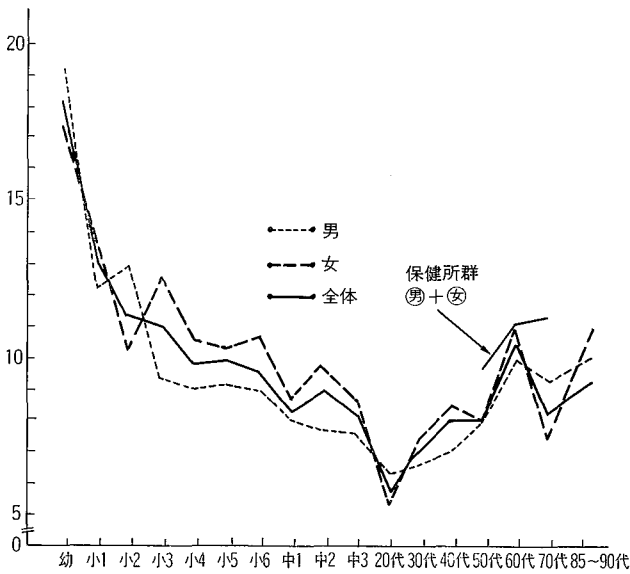


図6 樹冠10に対する幹の比率の年齢階層別変化 (小林敏子, 津田浩一, 山下真理子: 日本心理学会第48回大会発表論文集, 1984, p 751より)

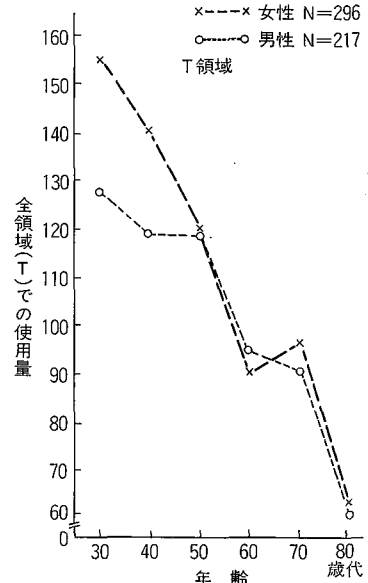


図7 年齢階層別領域使用量の変化

表4 対象者数・平均年齢

心身ともに健康で社会適応の比較的よい群	健常老人コントロール群	N : 86
		平均年齢 80.1歳 ± 6.36
	30歳代	N : 79
	40歳代	N : 112
	50歳代	N : 99
	60歳代	N : 113
	70歳代	N : 74
	80歳代	N : 36
	年齢階層間の有意差について X ² 検査を行う	
		軽度痴呆群
	平均年齢 77.2歳 ± 5.13	
	N式 78.7 ± 6.49	
	H式 19.9 ± 4.44	
	中等度痴呆群	N : 38
	平均年齢 77.4歳 ± 4.62	
	N式 58.2 ± 10.48	
	H式 10.8 ± 4.40	
	重度痴呆群	N : 18
	平均年齢 77.6歳 ± 9.74	
	N式 32.2 ± 16.43	
	H式 5.7 ± 3.86	
	コントロール群との比較で X ² 検査	
	*** p < 0.001	
	** p < 0.01	
	* p < 0.05	

表5 老年期痴呆にみられるバウムの変化

- ・樹木の縮小, 特に樹高が5 cm 以下の著しい縮小
- ・地平の消失
- ・一線幹の増加
- ・立体描写の減少
- ・枝の一線枝化
- ・幹上を冠がおおう木の減少
- ・植木鉢, 幹上直
- ・木としての力動感・生気感の欠如
- ・形態不良
- ・使用領域の偏位

な検査法であると考える。

文 献

- 1) 一谷 彊, 林 勝造, 津田浩一: 樹木画テストの研究—Kochの Baumtest における発達の検討—. 京都教育大学紀要 33 : 47-68, 1968
- 2) Klages L : Grundlegung der Wissenschaft vom Ausdruck, 8. Aufl, H Bouvieru, Verlag Bonn, 1964
- 3) 小林敏子, 山下真理子, 津田浩一, 西村 健: 老年期痴呆にみられる心理状況について—バウムテストによる検討より—. 大阪市立弘済院附属病院

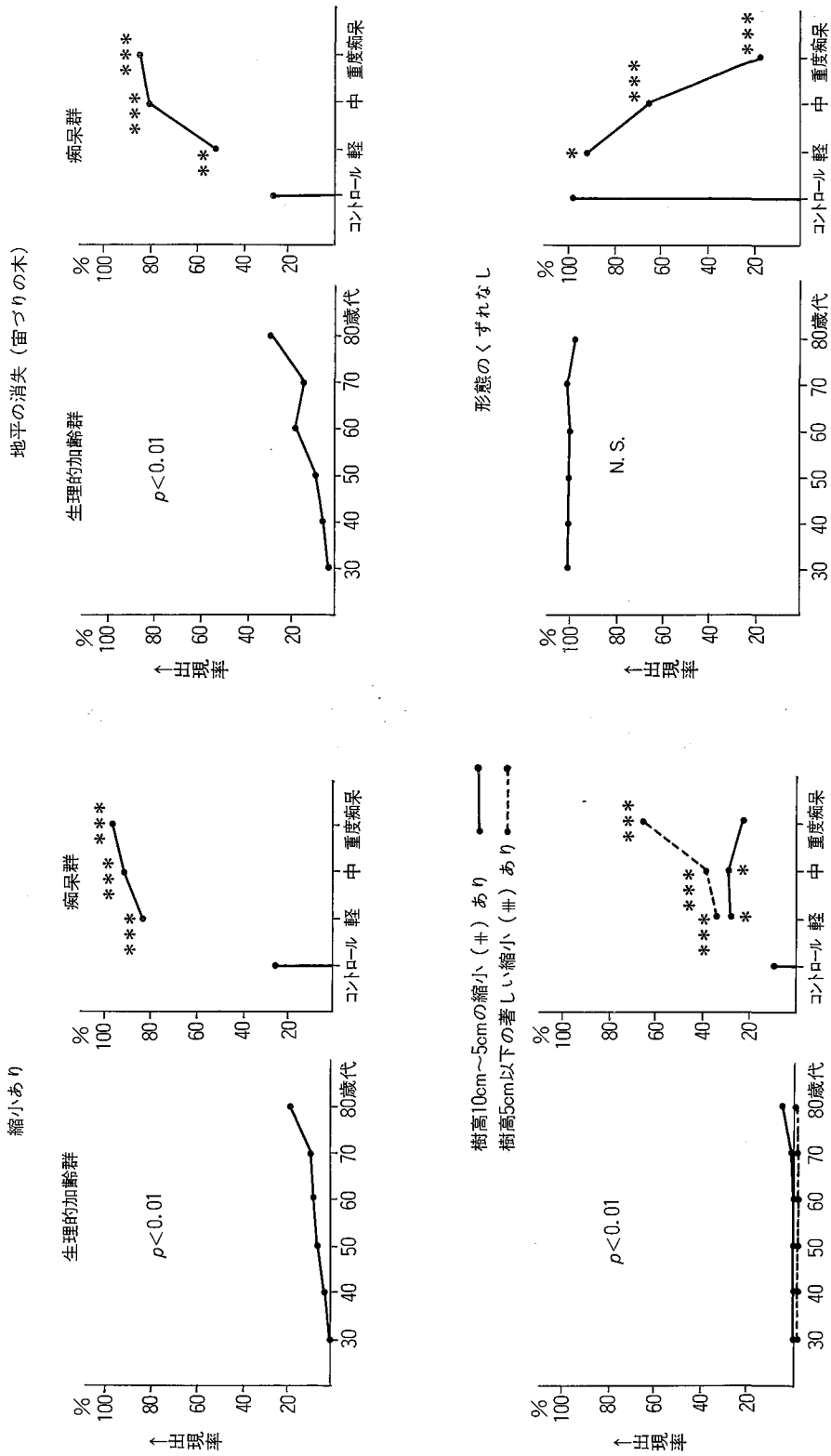


図8 Baumテストの検討項目の年齢階層別、痴呆重症度別出現頻度

研究年報 通巻5号：7-40, 1986

- 4) 小林敏子：バウムテストにみる加齢の研究—生理的加齢とアルツハイマー型痴呆にみられる樹木画の変化の検討—。精神神経誌 92：22-58, 1990
- 5) Koch K：Der Baumtest—Der Beziehungsversuch als Psychodiagnostisches Hilfsmittel. 3. Aufl, Hans Huber Bern/Stuttgart/Wein, 1957
- 6) 国吉政一, 小池清康, 津田舜甫, 篠原大典：バウムテスト (Koch) の研究 I。児童精神医学とその近接領域 3(4)：47-56, 1962
- 7) 国吉政一, 林 勝造, 一谷 疆, 津田浩一, 斉藤 通明：バウムテスト整理表。日本文化科学社, 1980
- 8) 高木隆郎, 国吉政一：中学校における集団精神衛生検査の経験—集団乙テストとバウムテストを使用して—。児童精神医学とその近接領域 6：28-29, 1965

老人斑に関する諸問題

Recent Topics on Senile Plaque

群馬大学医学部神経内科／教授

平井 俊策*

私は老人斑に関する最近の話題についてお話しすることになっております。次の井原先生の特別講演とおそらく重複する点があると思いますが、その前座としてお許しいただきたいと思ます。

アルツハイマー型痴呆の病理学的な特徴としまして、アルツハイマー神経原線維変化と老人斑の著明な出現があるということは周知のとおりです。

両者ともに痴呆の程度と相関することをわれわれも形態計測的な検討から認め、報告しておりますが、この二つの変化の相互の関連については、まだ不明な点が多いのであります。しかしわれわれは、形態計測的に、両者の出現量の間に関連があることを認めており、また最近、後でも述べますように、老人斑に特有な蛋白とされまますβ蛋白の沈着のほうが、神経原線維変化を構成する蛋白の一つであるタウ蛋白の沈着よりも先行するという見方もあります。

図1は、Bielschowsky-平野変法で染めました典型的老人斑です。中心に芯 (core) がありまして、周辺に冠 (corona) と呼ばれる変性神経突起やグリア突起からなつた部分があります。

Coreの部分はアミロイドを含んでいるということは前からわかっておりましたが、1985年に、Mastersらによりまして、老人斑のcoreのアミロイドからβ蛋白ないしA₄蛋白と呼ばれるアミノ

酸28個からなる特異な蛋白が取り出されました。

これは、表1に示しますように1983年にAllsopらが老人斑のアミロイドから取り出したもの（この場合はアミノ酸配列までいかなく、アミノ酸の構成だけがわかったのですが）や、その翌年Glennerらが、脳血管アミロイドから取り出したものとはほぼ同様な蛋白だと考えられます。

従来は鍍銀染色による研究から老人斑はまずアミロイドがなく変性した神経突起やグリアの突起からなる原始老人斑 (primitive plaque) として形成され、やがてその中心部にアミロイドが沈着して typical plaque という形になり、最後には真ん中の core の部分だけが残って、core plaque, あるいは burned-out plaque とか、あるいは compact plaque といわれるような状態に変化するものだと考えられてきたわけでございます (表2)。

図2は、銀染色ではなく、今お話ししましたβ蛋白の抗体、つまり抗β蛋白抗体で染めた典型的老人斑でして、真ん中のアミロイドが濃く染まるとともに、周囲も抗β蛋白抗体で染まっております。

抗β蛋白抗体による老人斑の検索中に、われわれは従来アミロイドがないとされてきた原始老人斑にもβ蛋白がみられるのみならず、さらに周囲に変性突起がなく、β蛋白のみが、しみ状に基質に沈着している状態があるということを見出しまして、これがもっとも早期の老人斑ではないかと

*Shunsaku HIRAI, M.D. : Professor, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine, Maebashi.

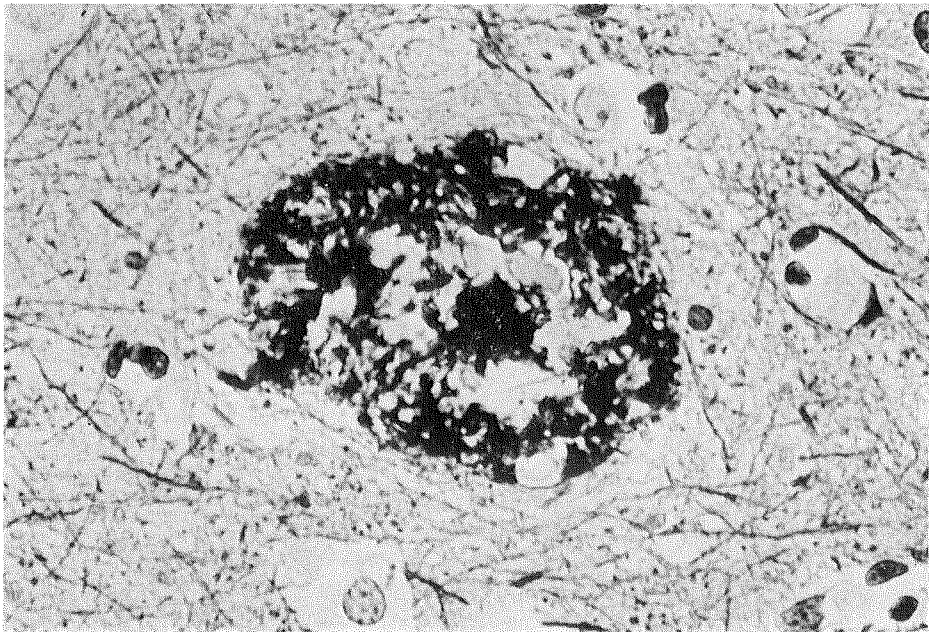


図1 典型的老人斑 (Bielschowsky-平野変法による染色)

表1 老人斑ならびに血管アミロイドにおける $\beta(A_4)$ タンパクの発見

1983年	Allsop ら	老人斑アミロイドから特異なタンパクを単離
1984年	Glennner ら	脳血管アミロイドから特異なタンパクを単離し, アミノ酸配列を決定
1985年	Masters ら	老人斑アミロイドから特異なタンパクを単離 (Glennner らのものと同様タンパク— β -タンパク)

表2 老人斑の発達に関する従来の考え

Primitive plaque	(Amyloid -)
↓	
Typical plaque	(Amyloid +)
↓	
Core plaque	(Amyloid +)

Amyloid は二次的と考える立場が有力であった。

考えました。

私どもは、最初これを amorphous plaque と呼んでおりましたが、その後 diffuse type of senile plaque, あるいは単に diffuse plaque と呼んで報告し(表3), 現在, この diffuse plaque という名前が世界的に共通して使われるようになっております。

この種の plaque の存在は, β 蛋白の発見によりまして確実にその存在が確認されるようになりましたが, このようなものの存在を指摘する報告

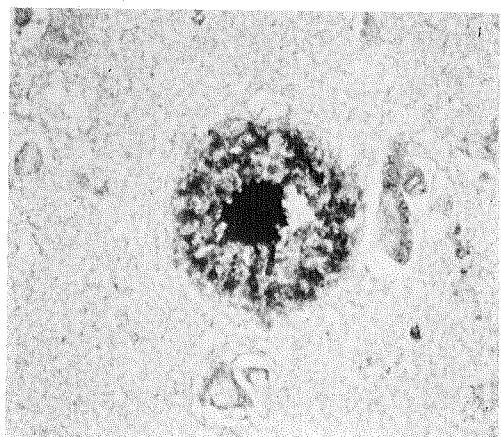


図2 抗 β -タンパク抗体で染めた典型的老人斑

は, 調べてみますと, 古くからあるわけですし, これは一応三つの時期に分けられるかと思えます。

表3 Diffuse plaque を最初に報告したわれわれの論文の冒頭部分

Acta Neuropathol (1988) 77:113-119

**Acta
Neuropathologica**
© Springer-Verlag 1988

Regular papers

Diffuse type of senile plaques in the brains of Alzheimer-type dementia

H. Yamaguchi¹, S. Hirai², M. Morimatsu², M. Shoji², and Y. Harigaya²¹ College of Medical Care and Technology, and ² Institute of Neurology and Rehabilitation; Gunma University, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371, Japan

Summary. We studied the nature of diffuse type of senile plaques (SP) in the brains of six autopsied subjects with Alzheimer-type dementia (ATD). The densities of SP in the entorhinal cortex were evaluated using serial sections stained by four different methods. Compared with β protein immunostaining (100% as a reference), the modified Bielschowsky stain (103%) and the periodic acid-methenamine silver (PAM) stain

dementia (ATD), and the extent of SP formation has been correlated with intellectual decline in this disease [2, 9, 17]. Little attention, however, has been paid to the significance of the different kinds of SP observed. We have recently reported that the majority of SP in ATD brains were devoid of amyloid cores, and thus were not of classic type previously considered to be most typical of ATD [28].

第一の時期は、比較的早い時期の報告です。ただ、この頃は銀染色などもまだ未発達の時期でして、その記載を見ますと、原始老人斑とび慢性老人斑—diffuse plaque がどの程度はっきり区別されていたか、必ずしも明らかでない点があります。

第二の時期は、より優れた銀染色とか、あるいはthioflavin 染色というようなものが用いられるようになった時期でありまして、私も1985年にBielschowsky-平野変法を用いまして、原始老人斑よりもっと早期の変化としてこういうものがあるのではないかということ報告しました。

当時こういったものは、銀染色のしみむらではないかというようなことがいわれていたわけですが、典型的老人斑との間に定量的に相関があるということで、アーチファクトではないということ報告したのですが、同じ年に β 蛋白が報告されまして、抗 β 蛋白抗体による免疫染色ができるようになりました。私の教室の山口君がそれを引き継いで、さらにこの点を詳しくやってくれまして、diffuse plaque というふうに呼ぶべき状態があるということ報告したわけです。

表4 現在知られている老人斑の4亜型

Diffuse plaque	(β -protein +)
Primitive plaque	(β -protein +)
Typical plaque	(β -protein +)
Core plaque	(β -protein +)

いずれも β -タンパクを有している。必ずしもこの順序で発達してくるとは考えられていない。

そういうことから老人斑には、少なくともこのような4つの段階があると考えられるわけです(表4)。

最初の、diffuse plaque の段階からすでにアミロイドの特異な蛋白である β 蛋白が見られるということですから、従来アミロイドというのは、二次的な産物と考えられておりましたけれども、そうではなくて老人斑の本質的な構成成分と考えてよいのではないかと思われるのであります。

1987年にcDNAによる解析から β 蛋白は、より大きな前駆体蛋白—APP (amyloid precursor protein あるいは β -APP) と呼ばれる大きな蛋白の一部であるということがわかりました。さらに、 β -APP (前駆体蛋白) には少なくとも3種類

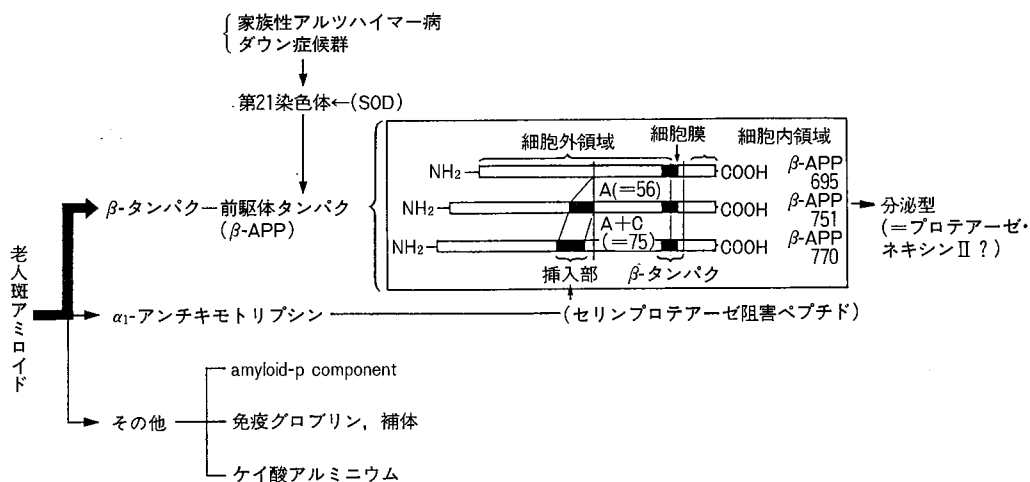


図3 老人斑アミロイドの構成成分に関する最近の知見のまとめ

表5 脳その他の器官における β-APPmRNA 発現の比率

Organ		%total			APPcDNA
		APP 695	APP 751	APP 770	
Brain	Nucl. basalis of Meynert	44	46	10	113
	Hippocampus	56	39	5	68
	Frontal gray matter	73	27	0	30
	Cerebellum	74	23	3	14
Other organs	Kidney	3	69	28	181
	Adrenal gland	9	55	37	46
	Lung	3	39	58	46
	Spleen	5	60	37	41
	Cardiac muscle	9	32	64	14
	Liver	27	33	40	5

(Golde TE et al: Neuron 4: 253-267, 1990 より)

あるということが日本の北口博士その他によって報告されたわけでありませう。

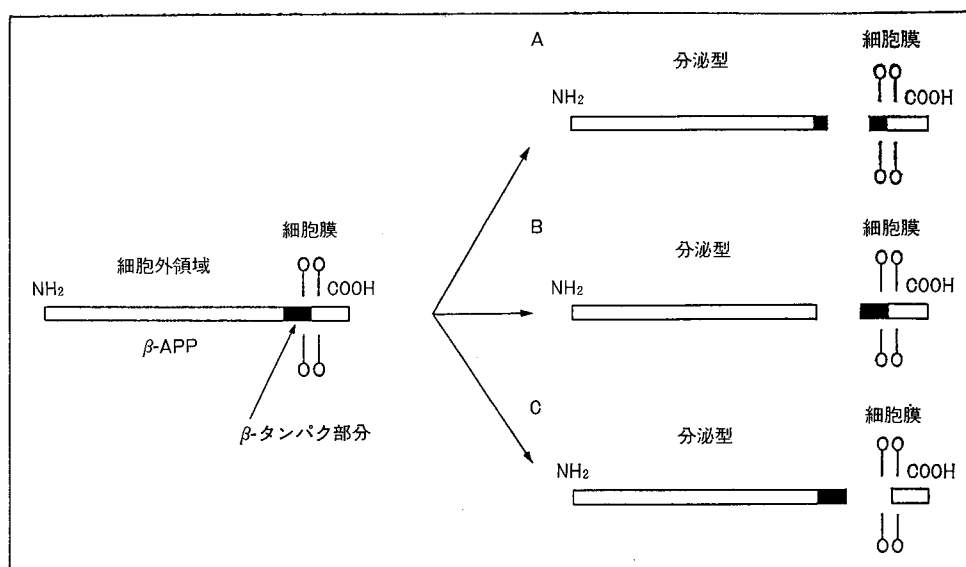
すなわち、オリジナルな APP よりも、挿入部を持った、つまり少し長くなったものがあるということがわかりまして、現在 APP は少なくとも3種類（おそらくは5種類）あると考えられております。

挿入部のないのが APP 695 (695 個のアミノ酸からなっていますので、こういわれております)、挿入部のあるのがそれぞれ APP751, APP770 と呼ばれております (図3)。

そして、挿入部はクニッツ属と呼ばれるセリン

プロテアーゼインヒビターの性質を持っているということも明らかになりました。

現在もっとも大きな問題になっておりますのは、この β-APP は非常にたくさんの臓器に存在しているということが明らかになったのに、なぜその一部の βタンパクがアミロイドとして沈着するのが確実に証明されているのは、現在脳だけなのかという点です。腎とか、皮膚の一部などにもたまるのではないかといわれておりますが、まだ確定しておりません。いずれにしても脳には非常に特異な形でその一部の β 蛋白が沈着して老人斑を形成し、これがアルツハイマー型痴呆と関係し



A: β -タンパクのなかで切断, B: β -タンパクのN末よりの境界で切断, C: β -タンパクのC末よりの境界で切断。(Palmer MR, Siedlak SL, Podlisky MB, Greenberg B, et al: Soluble derivatives of the β amyloid protein precursor of Alzheimer's disease are labeled by antisera to the β amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 165: 182-188, 1989 より)

図4 β -APPの分泌型の切断部位に関する三つの可能性

現在、正常人ではAのように β -タンパク内で切れることが認められている。

てくるわけですが、その機序が非常に大きな問題となっているわけです。

表5は、Goldeらが数カ月前(1990年4月)に報告したものでして、いろいろな臓器における β -APPの比を調べた報告です。

このように、脳以外に腎、副腎、脾臓、肺、その他の臓器に β -APPが発現するということがわかります。

また、脳では挿入部のないAPP695の比率がかなり多いことが報告されております。

われわれも、 β -APPの各領域に対応する抗体をもちまして、正常の脳における β -APPの局在を調べております。N末の抗体、C末の抗体、それから β 蛋白の抗体、挿入部の抗体などを用いて調べておりますが、脳だけで見ましても、 β -APPは神経細胞にもありますし、グリアにもあります。つまり、かなり広汎にいろいろな臓器に存在し、しかもニューロンにもグリアにも存在して、何か正常な機能を分担しているものと考えられますが、その機能はまだはっきりわかっておりません。

より具体的に、 β -APPについて現在問題となっ

ている点をあげてみますと、次のようになります。

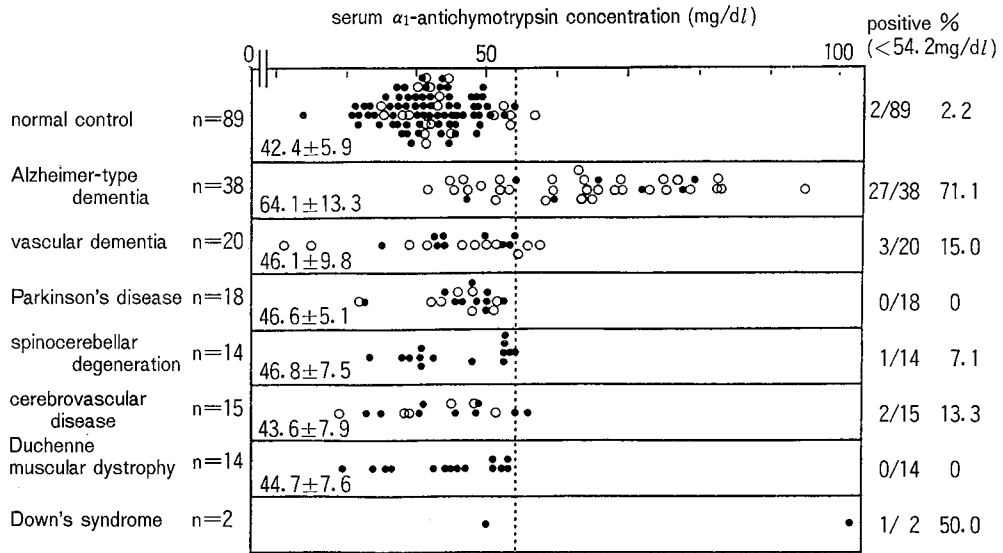
① β -APPの生理的作用は何か。②3種の β -APPの比がアルツハイマー型痴呆で変化するかどうか。③挿入部のセリンプロテアーゼインヒビターの相手になる酵素は何か。④ β -APPの一部が切れて、分泌型になることが最近注目されているが、その切断部位はどこか。⑤アルツハイマー型痴呆で切断部位が変化するかどうか。などの諸点が特に問題となるわけでありませう。

この3種の β -APPの比が、アルツハイマー型と正常者と異なるかどうかということにつきましては報告者により結果が一致しておりません。

現在もっとも関心をひいておりますのは、 β -APPが一部切れまして、分泌型になって髄液中に分泌されているということでありませう。

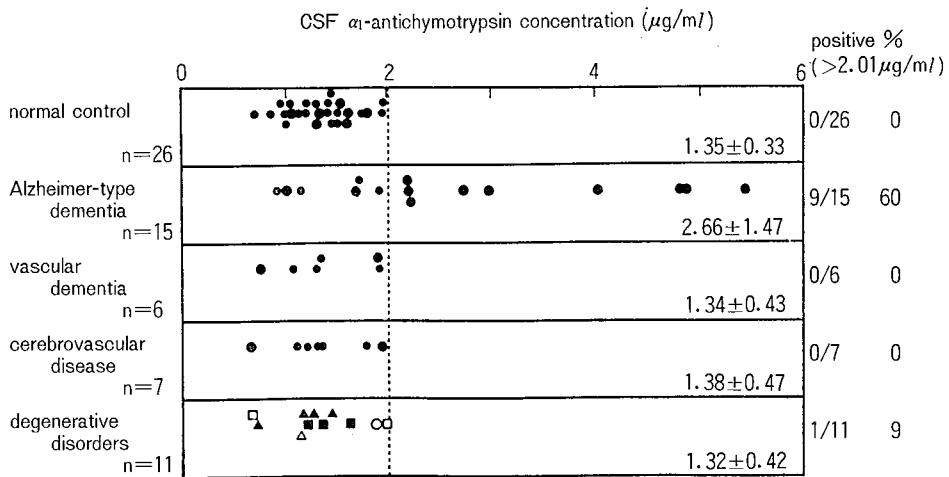
どこで切れるかということにつきましては、 β 蛋白の中で切れるという説と、 β 蛋白のN末端側で切れるという説、それから β 蛋白のC末端側で切れるという三つの説がございます(図4)。

もし、N末端で切れるとしますと、 β 蛋白は細



Serum concentrations of α_1 -antichymotrypsin (ACT) were compared in eight groups. A distinct elevation in serum ACT was only observed in patients with Alzheimer-type dementia ($p < 0.001$). The dotted line represents the value of mean \pm 2SD (54.2 mg/dl) in control subjects. ACT levels more than this value were considered to fall in the elevated range. Positive % = the incidence of values of more than 54.2 mg/dl. Black circles indicate individuals less than 70 years old; white circles, individuals 70 years old or more.

図5 アルツハイマー型痴呆における血清 α_1 -アンチキモトリプシンの有意な増加



CSF concentrations of α_1 -antichymotrypsin (ACT) were compared in five groups. A distinct elevation in CSF ACT level was only observed in patients with Alzheimer-type dementia ($p < 0.05$). The dotted line represents the value of mean \pm 2SD (2.01 μ g/ml) in control subjects. ACT levels more than this value were considered to fall in the elevated range. Positive % = the incidence of values of more than 2.01 μ g/ml. Large black circles indicate individuals 70 years old or more; small black circles, individuals less than 70 years old; black squares, patients with amyotrophic lateral sclerosis; black triangles, patients with multiple system atrophy; white squares, patients with Parkinson's disease; white circles, patients with striatonigral degeneration; and white triangles, patients with olivopontocerebellar atrophy.

図6 アルツハイマー型痴呆における髄液 α_1 -アンチキモトリプシンの有意な増加

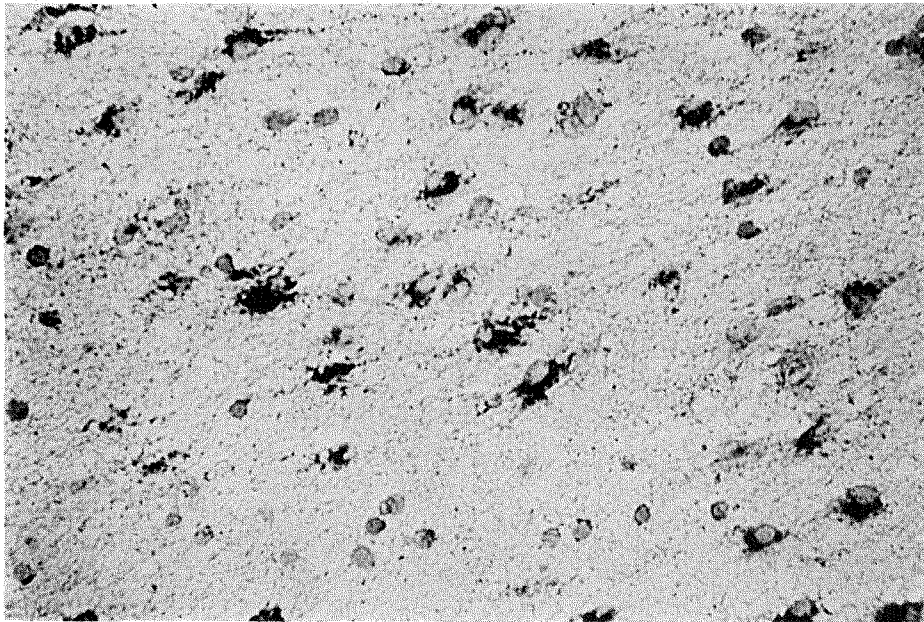


図7 α_1 -アンチキモトリプシンの mRNA が反応性アストロサイトに発現していることを示すアルツハイマー型痴呆脳を用いた *in situ* hybridization immunohistochemistry を用いた当教室・石黒の成績による。

胞膜の側に残ることになりまして、残存部がアミロイドを形成するということになるわけですが、もしC末端で切れるとしますと、 β 蛋白は髄液のほうに分泌されますので、これがさらに血液の中に入る可能性があり、アミロイドの血液由来説のほうに有利となるわけです。

従来は、C末端側で切れるという説が有力であったのですが、最近、正常な場合には β 蛋白の中(N末より15番目のアミノ酸の部位)で切れるということがほぼ確定的となりました。

われわれもこの点を検討中ですが、髄液中には105KDと125KDの分泌型APPが見られます。105KDのほうは、挿入部に対する抗体では染ってまいりませんので、これはAPP695の分泌型と考えられます。

125KDのほうは挿入部に対する抗体で染ってまいりますので、これは挿入部を持つ部分、APP751ないし770の分泌型と考えられます。

β 蛋白に対する抗体では、これらは染まらないのですけれども、だからといって、これが β 蛋白を持っていないということは断言できず、その点現在検討中です。

なお、APP751の分泌型は、プロテアーゼネキシンII (protease nexin II) として今まで知られていたものと同じではないかと報告されています。

分泌型APPの生成過程と関連して注目されるのが、その切断に関係するプロテアーゼが何であるかという点、それから、ここに働くプロテアーゼとAPPの挿入部にあるクニッツ属のセリンプロテアーゼインヒビターや、あるいはこれと別に存在する α_1 -アンチキモトリプシンというセリンプロテアーゼのインヒビターなどがどのように関係しているのか。また、この二つのプロテアーゼインヒビターの相互関係はどうなのかというような点ですが、これらの点についてはまだ不明な点が多いわけでありませぬ。

このうちの α_1 -アンチキモトリプシンについて申しますと、このセリンプロテアーゼインヒビターは、挿入部のセリンプロテアーゼインヒビターとは別のタイプに属しますが、老人斑の β 蛋白のあるところに、同じ分布をとって存在するということがわかっておりますし、われわれは、diffuse plaqueの段階から α_1 -アンチキモトリプシンが β

蛋白と一緒に存在することをすでに報告しておりますが、分泌型APPの生成過程と α_1 -アンチキモトリプシンとが関係しているのではないかと考えております。

図5は、すでにわれわれが報告したところですが、血清中の α_1 -アンチキモトリプシンは、アルツハイマー型痴呆におきまして、正常者とオーバーラップはありますが、統計的には有意に増加し、ほかの神経疾患では増えておりません。

また、髄液につきましても、図6に示しますように α_1 -アンチキモトリプシンがアルツハイマー型痴呆で有意に増えます。髄液中の α_1 -アンチキモトリプシンは本症が重症になるほど上昇してきます。

今までのところ、血液と髄液の両方とも正常値を示したアルツハイマー型痴呆はみられておりませんので、本症診断のマーカーとなりうるかと考えています。

われわれは、ウエスタンブロッティングとか、免疫組織化学とか、*in situ* hybridization を用いまして、 α_1 -アンチキモトリプシンの由来とか、アルツハイマー型痴呆で見られるものと、正常に見られるものとの質的差異があるかないかなどの検討を行っております。

図7は、アルツハイマー型痴呆の患者さんの脳を用いた *in situ* hybridization immunohistochemistry の結果で、教室の石黒君らによるものですが、このように反応性のアストロサイトに α_1 -アンチキモトリプシンの mRNA の発現が増加しています。正常者でもアストロサイトに mRNA の発現がみられます。

したがって、アルツハイマー型痴呆の患者さんの脳では、今のところアストロサイトと老人斑とに α_1 -アンチキモトリプシンが見られているわけです。

α_1 -アンチキモトリプシンが分泌型の β -APPの生成過程に何らの関連を持つとしますと、 α_1 -アンチキモトリプシンが主にアストロサイトに由来しているということと、 β -APPのほうは神経細胞にもグリアにも広く存在するが、神経細胞の方に主として存在するということから考えまして、 β 蛋白の蓄積がまず起こるのは、神経細胞とグリアの接点ではなからうかということが考えられるわ

けであります。

これはとりもなおさず diffuse plaque 形成のもっとも初期の段階はどこで起こるのかということにもつながってまいります。

教室の山口、山崎君らが免疫電顕でこの点を検討しつつありまして、神経ないしグリアの突起の膜構造の不明瞭になった部分にまず β 蛋白がたまるようだという所見を得ております。グリアと神経細胞の両方の接点で、まず β 蛋白が形成される可能性があるのではないかと考えられますが、詳細はなお検討中でございます。

α_1 -アンチキモトリプシンの相手になる酵素につきましても、名前からいいますと、キモトリプシンのみが相手になる酵素のようですが、キモトリプシンとか、カテプシンGなど、さまざまな酵素がその相手になりうるとされております。脳でもっとも大きな相手となる酵素は何であるかという点が、今なお不明であります。最近(1990年3月) Nelson らが、脳において α_1 -アンチキモトリプシンの相手になる新しい酵素を見出しまして、これをクリプシン (Clipsin) と名づけております。これはキモトリプシン・ライク・プロテアーゼということから由来する名前であります。

今度、このクリプシンが脳でどのような作用をしているのか。 β -APPの切断とどのように関連しているかというような点の検討も大切だろうと考えます。

老人斑につきましても、そのほかいろいろな成分がありますし、それから21染色体で β -APPの生成が指令されているということもわかっております。染色体21はスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) という、フリーラジカルと関係する非常に大事な酵素の生成を指令する遺伝子をも持っていることから、フリーラジカルとの関係というようなことも注目されておまして、われわれは、この方面からもアプローチを進めております。また、老人斑にはケイ酸アルミニウムが含まれていると報告され、アルミニウムの役割も関心をひきます。

今後さらに多方面からのアプローチが必要と考えられます。以上、老人斑についての最近のトピックスのいくつかをお話いたしました。

アルツハイマー病研究の 最近の進歩

Recent Advances in Alzheimer's Disease

東京都老人総合研究所神経生理部門/室長

井原 康夫*

1. はじめに

私が今日お話しするのは、「アルツハイマー病研究の最近の進歩」という題名になっております。今日は、私のいつもの話と少々趣向を変えまして、アミロイドを中心に話したいと思います。

いくつかの理由がありますが、その第一の理由は、アミロイドがアルツハイマー病 (AD) の初期の病変としてはほぼ確立しまして、pathogenesis (病因論) を研究するためにはアミロイドを攻めるべきだという認識が非常に高まってきたからです。

第二には、アミロイドの研究は外から見ると非常に華やかなのですが、今、転換期にあります。その二つの理由から、今日はアミロイドを中心にお話しいたします。

それから最後に、アミロイドとタウまたは PHP がどのようにつながるのかという点に関する私たちの仕事を紹介いたします。

2. β アミロイド

これは AD の海馬の Bodian 染色です。ここには基本的に二つの病変が見られます。一つは、アルツハイマー神経原線維変化という病変と、もう一つは老人斑です。これは、neuritic plaque といってもいいかもしれませんが、変性した神経突起が集積しているものです。この中心にアミロイドがあります。これもやはり、Bodian 染色で、こ

こに紫に見えるところがアミロイドコア, typical plaque, または mature plaque で、その周囲に変性した神経突起が集積しています。Neuritic plaque と呼びます。

これはチオフラビン S という蛍光色素で染めたものです(図1)。チオフラビン S は非常に鋭敏にアミロイドを染めます。もちろん tangle も染めますが、tangle に比べて affinity は、はるかに大きい。このちょっと黄色っぽいのはリポフスチンの自家蛍光です。この typical plaque, アミロイドのコアは非常に強い蛍光を発しております。これは血管です。Intracortical vessel がアミロイドを持った像です。これが diffuse plaque と思われるものです。

さて、アミロイドコアを単離して電顕で見ますと、直径が3~5 μ m の枝分かれしない線維で、それが非常に密にパックされている。これがアミロイドコアの特徴です。

3. β 蛋白の発見

脳内アミロイドの研究の歴史というのは非常に古いのですが、その中で、全身性アミロイドーシスで顕著な業績をあげた、G. G. Glenner が AD 脳にみられる β アミロイドの研究の礎石を築きました。彼は、髄膜血管のアミロイドを単離しまして、正常にはみられないピークを見つけ、それを

*Yasuo IHARA, M.D. : Head, Department of Neurophysiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.

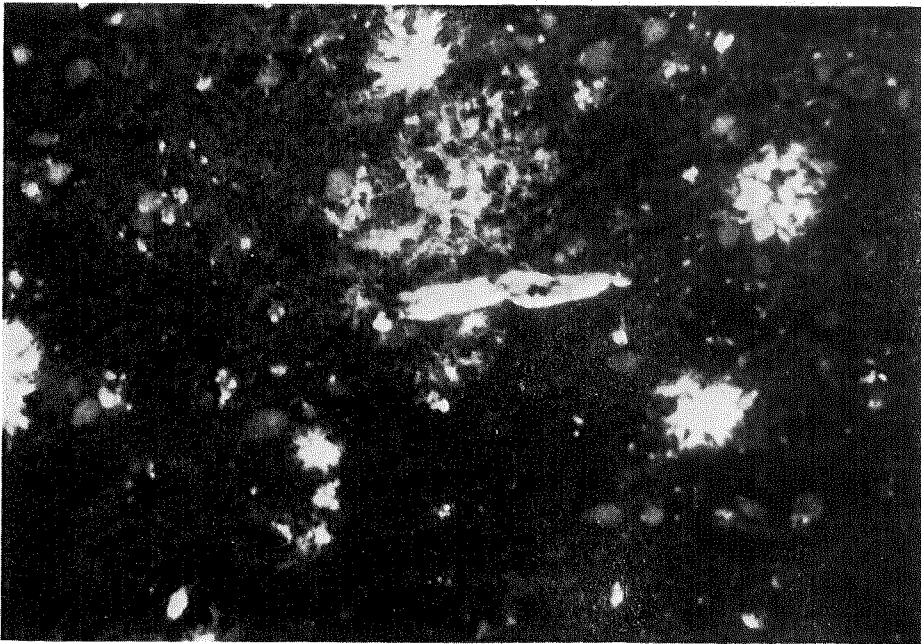


図1 AD 脳のチオフラビンS染色

表1 Amino terminal sequence of β protein (Glenner GG)

1	Asp	Ala	Glu	Phe	Arg	His	Asp	Ser	Gly	Tyr	Glx	Val	His	His	Gln	Lys	Leu	10
	20																	
	Val	Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val											

シーケンスしたわけです。これが最初の仕事で、1984年に BBRC に出ました。その蛋白は約4,000の分子量で、partial のシーケンスが1番目から24番目までされました(表1)。

これが出たときにはそれほど注目はされませんでした。ちょうどその頃、私も PHF をやっております。この現場をよく知っていますが、 β 蛋白が血管のアミロイド由来ということの詰めが足りませんでしたので、それほど注目しておりませんでした。

これが断然注目され出したのは、1985年に C.L. Masters および K. Beyreuther のグループがアミロイドのコアを単離して、それが(β 蛋白と)同じシーケンスを持っているということを報告したからです。それでにわかに注目を集めてきて、Glenner 自身が、Chemical study の詰めをして、

確かにこれが脳内のアミロイドの成分らしいということを示したからです。彼はこれを β 蛋白と名づけました。 β 蛋白の名前の由来は、この蛋白が β pleated sheet を形成する蛋白だろうという推測から名づけられたのです。

さて、 β 蛋白が脳内アミロイドのコンポーネントらしいということは、それ(合成ペプチド)に対する抗体でAD脳を染めると、このように広汎に染まり、このことからはっきりしました。

非常にびっくりしたことは、今まで銀染色、またはコンゴレッド、またはチオフラビンで見られたような数ではなくて、無数のアミロイドが、また今まで経験もしなかった形態のものが染まるということがわかったことです。白質にも染まるものが相当あります。この例では、大体第3層から4層まで層状に染まっています、5、6層は

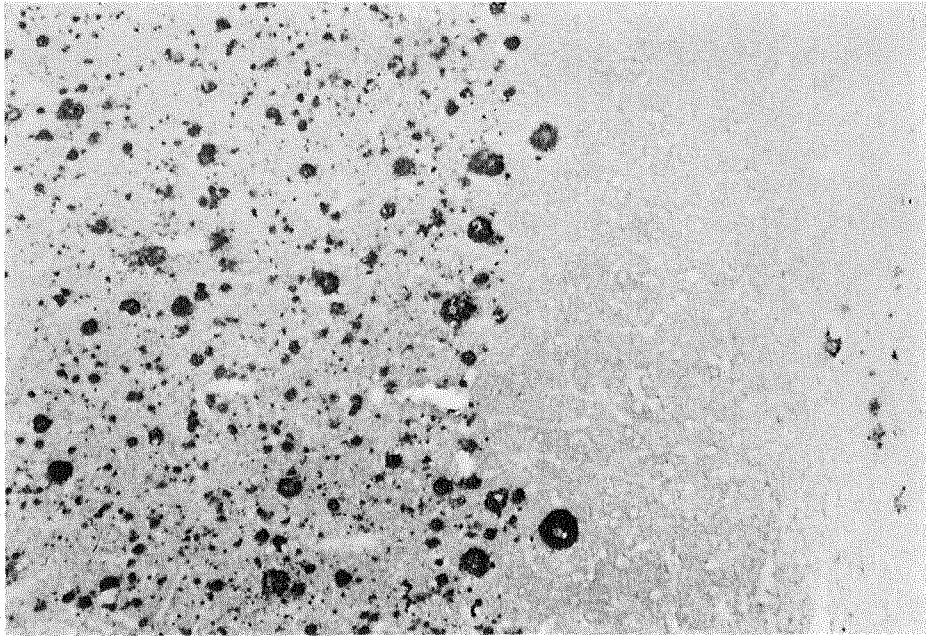


図2 AD 脳の抗 β ペプチド抗体染色

抜けていますが、このようなことはときどき経験します。このように非常に extensive に染まってくる。これは immunocytochemical な手法の非常に大きな強みです。今まで思ってもいなかった病変が見えてきたわけです (図2)。

4. β アミロイドの疾患特異性

β アミロイドが沈着する疾患を羅列したものが表2です。

まず, normal aging, 老人になってくるとアミロイドは沈着します。これは後で示します。

それからアルツハイマー病。それからダウン症候群。これは30代以降で β アミロイドが沈着します。報告されている最年少の例は何と13歳の女性です。

それから4番目に、これはDutch typeのHereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHA)です。これは、血管からアミロイドが精製されて、シーケンスがされて、確かに β 蛋白と一致することがわかりましたが、つい最近、実は point mutation があるということがわかりました。

ちょっと話がずれますが、 β 蛋白の遺伝子が染

表2 Conditions with β -amyloid deposition

- | |
|---|
| 1. Normal aging |
| 2. Alzheimer's disease |
| 3. Down syndrome |
| 4. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type |
| 5. Lipofuscinosis |
| 6. AV malformations in the aged |

色体の21番目にあるということがわかりました。しかし、 β 蛋白の遺伝子はFAD(familial Alzheimer's disease)の遺伝子とは違うということがすぐ報告されました。ところがHCHAでは、その原因遺伝子は β 蛋白の遺伝子そのものらしいという linkage analysis の結果が出ました。ロッドスコアが8に近い、これは β 蛋白、precursor 蛋白そのもの、または promoter の周辺の異常を思わせる値です。

そして、DNAのシーケンスから β 蛋白の20番目のアミノ酸に mutation があるということがわかりました。

リポフスチンに β 蛋白があるという報告がありますが、これはちょっと括弧しておいてくださ

い。厳密な立証はないと思います。

それから6番目、これは後で述べる血液由来説で非常に重要になってくるものですが、老人のCNSのAV maformation,ここにβ蛋白がやはり沈着してきます。ですから、5を除きますと、5つの疾患で確実にβ蛋白が出てくるということが知られています。このように、β蛋白の沈着というのは非常に特異性があります。

今日、β蛋白をお話する理由はここにあります。これに対して、PHFを形成する疾患というのは数限りなくあります。PHF自身はおそらく神経細胞が死ぬところにおいては非常に重要な役割をしたいと思います、ADのpathogenesisを追及する上では、PHFからではなくて、β蛋白から攻めるのが筋だろうと思います。これだけ特異性が違うわけですから。

5. β蛋白前駆体 (APP)

Glennierのシーケンスが出てすぐ、β蛋白前駆体のクローニングが始まりました。実は、Glennierはすぐクローニングを始めようとしたわけですが、Beyreutherらのグループの方がいち早くクローニングをしたわけです。それに少々遅れて日本では九州大学の榊らのグループがクローニングをしました。

図3はBeyreutherらのグループのクローニングの結果です。APPは、695残基のアミノ酸から成っていて、ここにmembrane spanning sequenceがあるということがわかりました。つまり、β蛋白前駆体 (APP) は膜蛋白で、1回だけ膜を貫通しています。ここにKKKという、リジンが三つつながっているシーケンスがあります。これはcytoplasmic domainの特徴です。ですから、ここが細胞内、こちらが細胞外らしいということがわかったわけです。そしてβ蛋白は、細胞外に28個出ていて、そこからあと細胞膜の真ん中でちょん切れています。β蛋白自身は、42個または43個から成ってしまっていて、C末端は1個ずれることがあります。

β蛋白というのがアミロイドの成分であるということが1984年から1985年にかけてわかってきました。β蛋白の分子量は約4,000です。そうしますと、普通、常識的には誰もが precursor (APP)

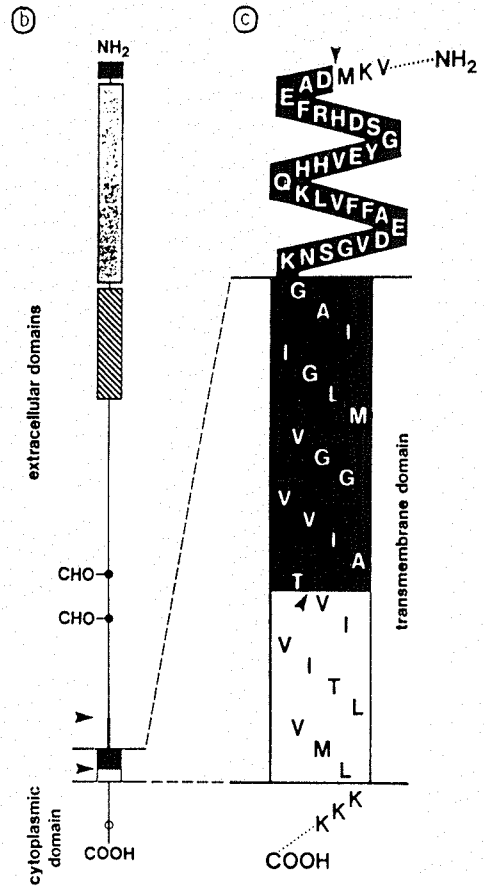


図3 APP-695とβ蛋白

があって、それが切り出されて4,000になったのだろうと考えるわけです。

では、precursorはどんな蛋白だろうかということで、クローニングをして、APPにたどりついたのです。β蛋白というのは膜蛋白APPの破片から由来しているということがわかったのです。

これがAPPのN末からC末までで、ここに膜があるわけです。β蛋白というのは、この矢印からこの矢印までです。このアスパラギン酸から始まりまして、細胞外に(リジンで終わります)28個ある。それから細胞膜の中のdomainがある。

まずこれからどういうことがいえるかということ、膜の真ん中で切れている。それが一つβ蛋白の条件なわけです。膜の真ん中で切れるということは普通ではあり得ません。プロテアーゼがきか

ないところですから。

Beyreuther はどう考えたかといいますと、 β 蛋白ができるにはおそらく膜に何らかの damage があって、 β 蛋白の疎水性の部分むき出しになって、切れるのではないかと推論したわけです。APP の分泌型 (protease nexin II) が実は16番目で、切れたものであるということが最近わかりました。そういうことがわかってきて初めて注目されました。つまり、普通では切れないところで切れている。逆にいうと、普通切れなければいけないところで切れない。それが大きな問題ではないかという認識に今なりつつあります。

APP は、先ほど示しましたが、最初見つけたのは 695 残基のもので、その1年後、インサートが入った APP が見つかりました。日本では旭化成の北口ら、アメリカでは Tanzi や Ponte のグループの仕事です。そのインサートは56残基ですが、56残基が共通になっていて、それはプロテアーゼのインヒビターと非常に高い homology を持っているということがわかりました。結局 APP には、695残基のものと、751残基のものと、770 残基のものがあるということがわかってきました。751と770残基の APP はインヒビターのシークエンスを持っています。特に北口らは、実際にプロテアーゼのインヒビターの活性があることを証明しました。

さて、今までのことは遺伝子からの推論です。データベースがよく整理されていて、いろいろなことがわかるわけですが、本当にそうかということが確かめられました。その一つが図4です。

これは、脳から膜画分をとってきまして、APP のC末端に対する抗体で immunoblot をしたものです。そうしますと、三つのバンドが出てきました。これをシークエンスしますと、三つとも APP の (シグナルペプチド後の) N末端のシークエンスが出てきました。インヒビターの部分に対する抗体で染めると、上の二つしか染まりません。下のバンドは染まりません。ということは、おそらく一番上が770型、その次が751型、そして一番下が695型ではないかと思われまます。ですから、cDNA クローニングから想像されたように、APP の isoform は確かに三つ存在するようだというこ

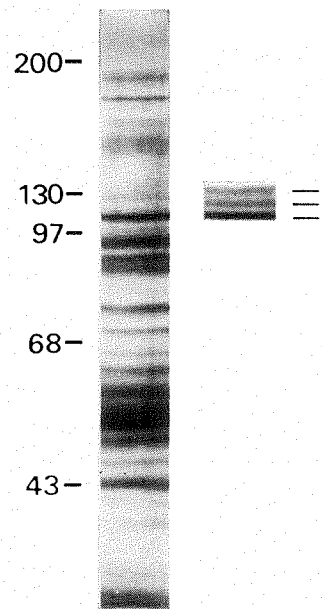


図4 Triton X-100 可溶性画分の immunoblot

とが、しかも、そのうち二つはインヒビターのシークエンスを持っているらしいことがわかったわけです。

6. APP 研究の動向

APP の研究は非常に盛んで、今ピークを迎えています。その中で、どの辺が一番トピックスなのかということをお次に述べます。

第一に、differential expression です。先ほどの3種類の APP、695と751と770は、一つの遺伝子から切り出されて、つなぎ合わされてきます。これは alternative splicing といいますが、それは各組織によってかなりやり方が違います。脳だけは非常に特殊でして、普通、脳以外の組織では695型はほとんどないのですが、脳だけは695型が一番多くて、751型が続いて、少量の770型があります。

Differential expression, 三つの APP のメッセージンジャー比が AD では変わっていないかということがトピックスの第1番目です。

第2番目は、この APP の secreted form (分泌型) があるということがわかりました。髄液にかなり存在するということがわかりました。これは細胞外液において、プロテアーゼの濃度の調整を

しているんだろうと考えられています。種々のプロテアーゼが細胞外液にあります。細胞が自らインヒビターを分泌して、自分の周囲のプロテアーゼ濃度を都合よく調節していると考えられています。ですから、APP の differential expression が変わって、調節が少々狂って、AD になる可能性はないだろうか。

最後に脳のアミロイドはどこから由来してきているのか。血液からきているのか、グリアからきているのか、またはニューロンからきているのか。

Differential expression ですが、これにはいろいろな意見があります。695 型が少なくなっている、770型が多くなっている、そうではなくて751と695の比が高くなっている、などはっきりした変化はありません。まちまちの結果が出ています(表3)。

注意しなければいけないところは何かといいますと、それぞれ検討した症例の数が非常に少ないということです。現在、APP のメッセンジャーの ratio および level に関しては、個人差が非常に大きいということがわかりつつあります。

結局、少なくとも今持っている技術ではっきりした変化はつかまえていないというのがおそらく正しいと思います。このような感触が出てきましたので、expression の後の分解されるほうが重要であるのではないかという認識に進みつつあるわけです。

これが APP の secreted form です。この secreted form がどういう点で注目されたかといいますと、それが β 蛋白の断片をどのぐらい含んでいるかということです。実は、髄液ではまだ十分わかっていませんが、おそらく培養細胞と同じだろうと推測されています。この15番目、グルタミンのところで切れます。ここから先は細胞膜のほうに残ります。

ということは、secreted form がアミロイドの沈着に直接関与している可能性はなくなります。アミロイド β 蛋白というのは、アスパラギン酸から始まるからです。

第3番目のトピックです。では、 β 蛋白はどこからくるのか、血液なのか、ニューロンなのか、グリアなのか、これも非常に混沌としています。

表3 Differential expression of APP mRNAs

1. Selective decrease of APP-695 (Neve et al. 1988)
2. Increase of APP-770 (Tanaka et al. 1989)
3. Increase of APP-751/APP-665 ratio (Johnson et al. 1990)
4. No consistent changes (Koo et al. 1990)

す。

血液由来説の大御所は G. G. Glenner と D. J. Selkoe ですが、彼らの根拠をまとめると、この辺だろうと思います(表4)。

アイスランドに cystatin C amyloidosis という病気がありまして、これは脳の血管にアミロイド(cystatin C)がたまってきまして、脳出血を起こして死にます。先ほどの Dutch type の β アミロイドと同じようなものです。アイスランドの場合は cystatin C の variant form (point mutation のあるもの)がたまってきます。

これは β 蛋白の沈着に非常によく似ています。常識的には、cystatin C のアミロイドーシスにおいては、血液の中の variant form が沈着すると考えられます。ということは、 β 蛋白も同様 circulating origin ではないかということを示唆するわけです。

それからもう一つは、では脳以外に β 蛋白がたまることがあり得るかどうか。実は、皮膚によくたまります。それを D. J. Selkoe はすばやく取り入れて、AD 患者の皮膚を検討したわけです。そうしますと、皮膚に amorphous な β 蛋白の沈着があるらしい、さらに、小腸と大腸の microvessel を中心に、 β 蛋白の沈着があるということがわかりました。

これも circulating origin の根拠として取り上げられています。

第三には、 β アミロイドには circulating protein が沈着していることがよくあります。その一つは、amyloid P component です。もしかしたら、 α_1 -antichymotrypsin (ACT) もこの中に含まれるかもしれません。これは血液中で非常に濃度が高いことが知られています。

表4 Favoring circulating origin

1. β Deposit in CNS vessels is similar to Icelandic cystatin C amyloids
2. Extraneural β deposit is found in skin and intestine
3. Several circulating proteins are associated with β amyloid

このようなことが circulating origin の根拠になっています。

CSF では、ここで切れた APP の secreted form が3種類あることが示されています。

血液ではどうか、血液でも、751型の secreted form ということが最近はっきりしました。血液中では695型は見つかっておりません。

もう一つははっきりしてきたのは、普通 circulating origin といいますと、plasma を考えますが、実は細胞成分が APP の secreted form を持っているということです。血小板の α granule がこれを持っているということがはっきりしました。ということは、血小板が全身をくまなく回って、少なくとも secreted form を各所で吐き出す可能性は十分あるわけです。ただ、secreted form ですから β 蛋白の沈着とはおそらく直接の関係はない

表5 Favoring neuronal origin

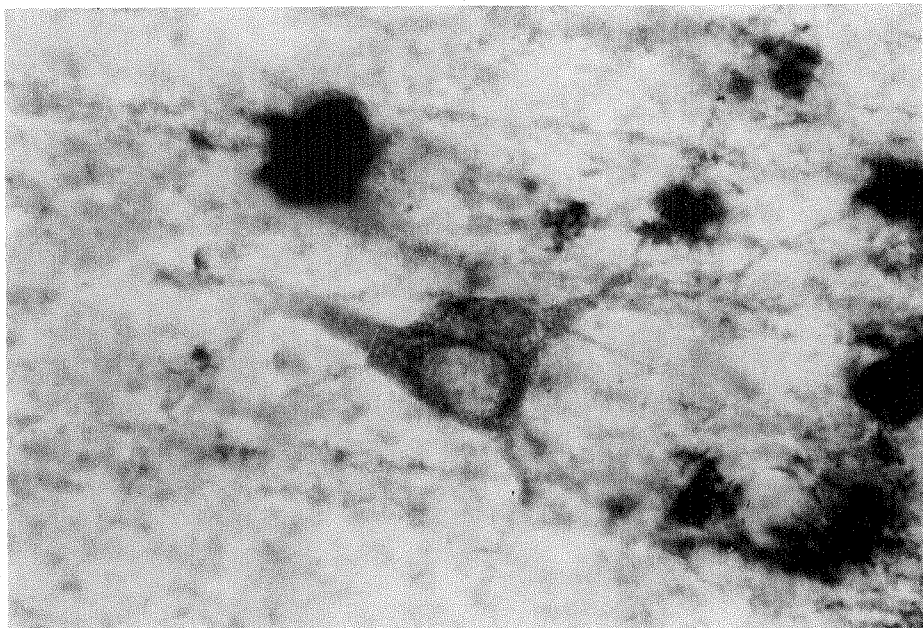
1. β Deposit is found only in brain
2. mRNA for β APP is abundant in neurons

はずです。

β 蛋白というのは、ニューロンから由来している。これはもともと Masters, Beyreuther らが唱えた説です。その根拠はいくつかありますが、以下の二つが強い根拠だと思います(表5)。

まず、 β アミロイドは何とんでも、脳に圧倒的に多量存在する。もちろん皮膚にもある程度証明されますが、量的には問題になりません。もう一つは、APP のメッセンジャーがニューロンで非常に多い。脳を *in situ* hybridization で調べますと、APP のメッセンジャーはほとんどニューロンに限られる。これら二つが大きな根拠になっています。

形態的にはこのようなことが根拠になっています。図5は MAP2 に対する抗体と β 蛋白とで同時に染めた標本ですが、このように dendrite に一致して β 蛋白が花咲いたように沈着している像が得られることが稀ではありません。 β 蛋白の沈着が dendrite とかなり密接な関係を持っている

図5 MAP2 と β 蛋白の重染色像

可能性がこれから考えられるわけです。

最後は、もっとも最近のもので、群馬大学の山
口らが精力的に調べた結果の説です(表6)。

それはグリアの可能性はないだろうかというこ
とです。彼は電顕で非常に注意深く調べたわけ
ですが、diffuse plaque 内の amyloid fibril のある
ところの周辺のニュービルには、dendrite が見
つかりにくいというネガティブなことが一つの根
拠になっております。

もう一つ、β 蛋白の沈着のうちの二つ、subpial
および perivascular deposit, ここは astrocyte の
foot のみのところですね。これはグリア (astro-
cyte) として考えると非常に説明しやすい。

それから α₁-antichymotrypsin, これはもともと
と血清蛋白として知られていたわけですが、脳内
では、アストロサイトが一番よく発現しているら
しい。特に、老人斑の周囲のアストロサイトに多
量に発現している。ということからグリア(astro-
cyte) の可能性はないだろうかということが最近
出てきました。

これは subpial deposit を示したのですが、
ここが脳の表面、これは meningeal vessel です。
この直下に蛋白が沈着しています。ここはちょ
うどアストロサイトのフットが非常に密に集まっ
ているところで、axon, dendrite は存在しないこ
ろです。

7. AD の pathologic cascade

これまでβの話をしてきました。次は PHF と
の絡みで、ではどちらが先に病変として現れるの
かということを述べましょう。

この研究は非常に重要です。なぜかといいます
と、初期病変を研究するほうが pathogenesis に
当然近づくわけですから、賢いわけです。双方代
表的な病変ですが、PHF とアミロイド、β と tau,
どちらが先かということが研究の方向づけをする
上で重要です。

その解析には、ダウン症候群が使われまし
た。ダウン症候群は、40歳以上になりますとほと
んどADの脳になります。実際にダウン症候群が
痴呆化するの、大体20%内外とされておりま
す。あとの80%は痴呆化しないわけですが、少な
くとも病理学的には100%ADの脳になります。

表6 Favoring glial oligin

1. Neuropils adjacent to amyloid fibrils do not appear to be dendrites
2. Subpial and perivascular deposits can be explained
3. ACT is most abundant in astrocytes around senile plaques

ということは、各年齢のダウン症候群の脳を調べ
れば、病変の進展の具合がわかるはずで
す。少なくともβとtauに関してどちらが先に出てくるか
わかるはずで
す。

これはイギリスの D. M. A. Mann のまとめた
ものです。年齢は6歳のダウン症候群から50歳ま
でやっております。

Diffuse plaque は、30歳ぐらいでもうでてい
る。Neurofibrillary tangle は40歳ぐらいから出現
しています。それから, congophilic angiopathy, こ
れも40歳以降に一番最後に出てくる。βがdiffuse
plaque として沈着するのが一番先で、それから
tau が tangle として出てくるのが2番目、
congophilic angiopathy は、ダウン症を解析する
限りは一番最後らしいということがわかります
(図6)。

では、これが一般のAD脳、または老化脳にあ
てはまるかどうかということが問題になります。

次に示すのは老人医療センターの連続剖検例を
検討した結果です。非常にびっくりしたことはこ
れです。多くの非痴呆患者の脳には、βは蓄積し
ていますが、tau はほとんど蓄積していない。別
な言葉でいいますと、βの蓄積はかなり日常茶飯
事に見られるんですが、tau はなかなか蓄積して
いないということがわかりました。

以上から、ダウン症で得られた pathologic
cascade はダウン症だけではなくて、一般の老人、
それからアルツハイマー病にも適用できるとい
うことがわかります。

8. 成長抑制因子の低下

.....β APP..... β ()tau.....

図6 Pathologic cascade of AD

さて、最後の話題です。では、一体 β から *tau* にどうやってつなぐのだろうかということが問題になります。

老人研の臨床病理の内田洋子は非常におもしろい仕事をしました。

これは newborn rat の cortical neuron を培養して、それに正常対照脳、それから AD 脳の extract (抽出物) を加えたものです。そうしますと、対照脳の extract では突起が出て、このぐらいのニューロンが生存するのですが、AD 脳の extract を加えたときには、突起の形成が非常に盛んになり、生存するニューロンの数が非常に多くなることを見つめました。

これは普通の常識とは違って、AD 脳では神経栄養因子活性が非常に高くなっているということがいえます。神経栄養因子活性が低くなっているから、ニューロンが死んでいくというふうに考えるのが普通で、有名な Appel の仮説があります。その仮説に沿って、nerve growth factor (NGF) が多くの製薬会社で盛んに研究されています。しかし、そういうことではなくて、このような、あっと驚くようなことが出てきたわけです。

これをもう少し定量化しますとこのようになります (図7)。正常対照脳の extract を加えたときには、突起の形成はこのぐらいです。この定量化は、ニューロンにのみ存在する MAP2 という蛋白の量で定量化してあります。ところが AD 脳の extract を加えますと、これだけ突起が形成さ

れるわけです。明らかに AD 脳の神経栄養因子活性は高くなっているということがわかります。

さて、対照脳の extract をどんどん濃度を上げて、培養細胞に加えていきますと、あるところまでは突起形成能が濃度に比例して高くなりますが、ある濃度以上は逆に抑制がかかる。ところが、AD 脳の extract をどんどん濃度を高くして行きますと、突起形成能がどんどん上がって抑制はかからない。これはどのように解釈するのが一番妥当かといえますと、神経栄養因子を阻害する物質 (インヒビター) が AD 脳では欠けているとするのが、こういう場合の考え方であると示唆されました。

対照脳ではどんどん濃度を上げていきますと、インヒビターがきいてきて、逆に栄養因子活性を抑制します。

ところが AD 脳では、インヒビターがないわけで、どんどん活性が高くなります。ということは、栄養因子活性は AD 脳では高いわけですが、それは AD 脳でインヒビターが欠けているから、見かけ上の栄養因子活性が高くなっているわけです。

このインヒビターの精製は、完全に達成されませんでした。最後は、逆相 HPLC で精製しています。約 50 ng/ml の濃度で効果があり、生理的に妥当な濃度で活性があることがわかりました。

これは今ほとんどシーケンスが終わっています。分子量は約 6,000 で metallothionein とホモ

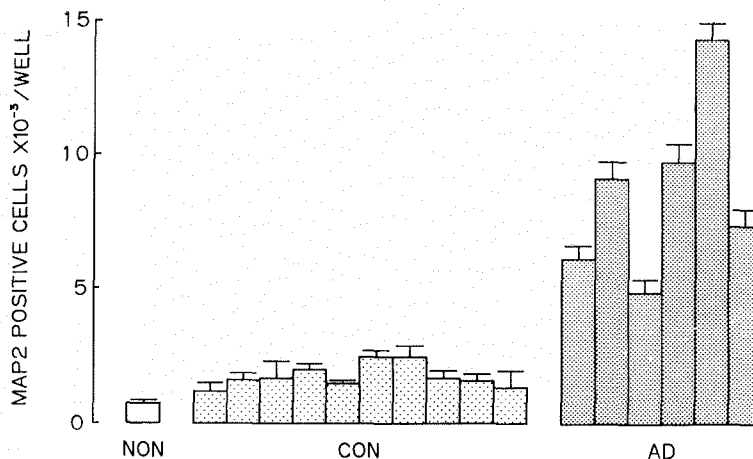


図7 正常対照および AD 脳抽出液の栄養因子活性

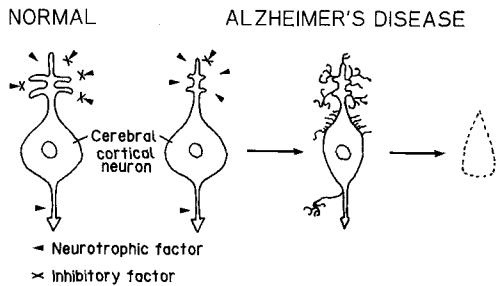


図8 神経消耗死説 (内田洋子)

ロジックが非常に高いことがわかっております。

図8が老人研の内田洋子が考えた模式図です。正常では、nerve trophic factor (現在、同定されていない) とインヒビターが、ある率で混ざり合っていて微妙なコントロールをしている。

ところが、なぜかわからないが、AD脳ではインヒビターがなくなってしまう。そうしますと、trophic factor ばかりが働き、異常な成長が起こってきて curly fiber として出現してくる。最終的には PHF ができてくる。そして、ニューロンが死ぬという仮説を彼女は立てたわけです。

9. まとめ

アルツハイマー病は、APP から β にいく過程に一番初めの変化が起こります。

APP の expression は、アルツハイマー病であっても、正常であってもあまり変化がない。重要なのは、APP の processing, 普通切れてはならないところで切れることです。

Beyreuther らがいうように、膜の変性がそれに先立って存在する可能性は十分あると思います。そして、 β が沈着してから tau が出てくるまでは、ダウン症の解析によりますと、ほぼ10年近くかかります。その間にどうことがあって、tau が出てくるかはよくわかりません。

ただ、内田洋子らの仕事によれば、その間には、もしかしたら trophic activity がかなり関与しているかもしれない。何らかの原因でAD脳ではインヒビターがなくなると、その結果、trophic activity が高まって、最終的には、curly fiber と PHF の形成につながっていく。このような cascade も考えられるかもしれません。

ご清聴どうもありがとうございました。

第4回北海道老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 浦澤 喜一
Presidents Kiichi URASAWA, M.D.

山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.

世話人 阿部 弘
Organizers Hiroshi ABE, M.D.
伊藤 耕三
Kozo ITO, M.D.
田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.
松本 博之
Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.
安田 壽一
Hisakazu YASUDA, M.D.

安斎 哲郎
Tetsuro ANZAI, M.D.
高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
端 和夫
Kazuo HASHI, M.D.
宮岸 勉
Tsutomu MIYAGISHI, M.D.
米増 祐吉
Yukichi YONEMASU, M.D.

事務局 慈啓会病院
Secretariat Jikeikai Hospital, Sapporo

(敬称略 五十音順)

脳虚血と痴呆

Relationship between Cerebral Ischemia and Dementia

北海道大学医学部脳神経外科

上山 博康* 磯部 正則*

1. はじめに

痴呆に関する分類を見ると、血管性痴呆と分類されるものが必ず見出される。今回、脳虚血と痴呆の関係について検討し興味ある所見を得たので、若干の私見・考察を加え、報告する。

2. 対象および方法

1985年以後の6年間に、北海道大学脳神経外科およびその関連施設で、脳主幹動脈の高度の狭窄および閉塞がある92例を対象とした。 ^{133}Xe 吸入法によるSPECT(使用機種は島津製 HEADTOM SET-031)により、安静時脳血流量(rCBF)とacetazolamide(Diamox) 10mg/kg 投与後の増加量(Δ rCBF)の関係から、脳虚血の分類を行い、さらに、DEE-test(drug induced EEG and evoked potential test)との関係を検討した。DEE-testはSEPを用いて、安静時と血圧を30%低下させた時点での N_{20} の振幅を比較する方法を用いた。また、これら虚血脳の状態的変化と長谷川式簡易痴呆スケールでの経時的変化を検討し、脳虚血と痴呆の関係を検討した。

3. 結果

a. 脳虚血の分類

表1に示すごとく、安静時脳血流量(rCBF)とDiamox反応性(Δ rCBF)より4型に分類した。

表1 rCBFと Δ rCBFの関係からみた脳虚血の分類(N=92)

	安静時脳血流量(rCBF)	Diamox 反応性(Δ rCBF)	症例数
Type I	正常	正常	30
Type II	正常	低下(↓)	20
Type III	低下(↓~↓↓)	低下(↓~↓↓)	19
Type IV	低下(↓)	正常	23
Total			92

Type Iは、主幹動脈の狭窄・閉塞にかかわらず、安静時血流量は正常域であり、Diamox反応性も保たれている状態で、92例中30例(33%)が該当した。Type IIは、安静時血流量は正常だが、Diamox反応性が低下している例で、20例(22%)に認められた。Type IIIは、さらに重症の虚血で、安静時血流量の低下に加えて、Diamox反応性は著明に低下し、症例によって逆に血流量の低下(steal現象)が認められる症例で、19例(21%)が相当した。Type IVは、安静時血流量が減少しているにもかかわらず、Diamoxの反応性は保たれている症例で、23例(25%)に認められた。

分類にあたって、rCBFおよび Δ rCBFは、健康成人10人(平均年齢42.7歳)のものを正常とした。これらの虚血脳と血管病変の関係では、Type II・IIIと虚血の程度が進むほど、主幹動脈閉塞が多くなる傾向が認められた(図1)。また、

*Hiroyasu KAMIYAMA, M.D. (Lecturer) & Masanori ISOBE, M.D.: Department of Neurosurgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

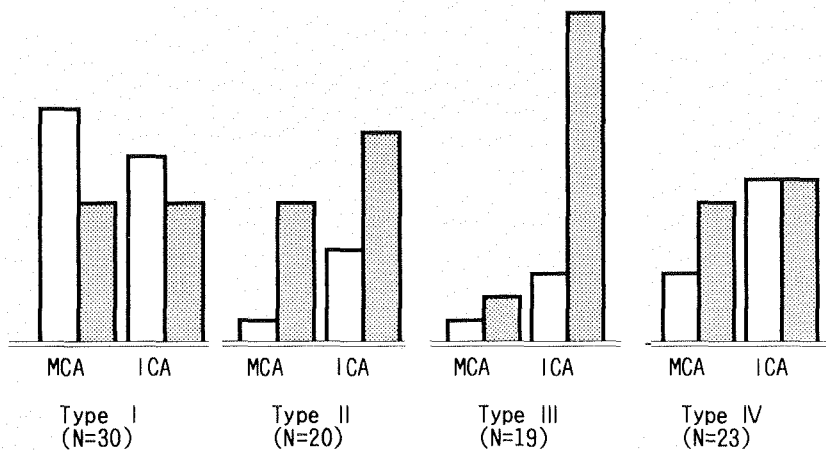


図1 血管病変と脳虚血の Type 分類 (□: 狭窄例, ▨: 閉塞例) (N=29)

Type I では、中大脳動脈・内頸動脈とも狭窄が多い傾向が認められたが、Type II では閉塞が多くなる傾向が認められ、さらに、Type III になると内頸動脈の閉塞例が多かった。Type IV では一定の傾向が認められなかった。

表2に脳虚血の Type と DEE-test の関係を示したが、血圧下降処置で患側の N_{20} の振幅低下を示す症例は (=autoregulation の障害), ほぼ Type III に相当することがわかった。

b. 脳虚血の経時的変化

図2に各虚血毎に経時的変化を示した。Type I および IV では、Bypass 群、保存的治療群ともに大きな変化は認められず、Diamox 反応性についても変化はなかった。Type II の Bypass 群は、全例で術後早期に Diamox 反応性が改善し、その後も正常域内で推移した。一方、保存的治療群では、Diamox 反応性は不安定で、2例は脳虚血発作を繰返したため、STA-MCA double anastomosis を行った。Type III の Bypass 群は、全例で術後早期に Diamox 反応性は正常化した。rCBF は約半数が正常化したものの、残り半数では正常までは回復しなかった。Type III で bypass を行わなかった4例中2例は死亡(原因不明)、1例は major completed stroke で disabled となり、10カ月後、合併症のため死亡した。残りの1例は虚血発作もなく推移しているが、脳循環の経時的観察はできていない。

c. 脳虚血と痴呆

長谷川式スケールを経時的に測定し得たのは23例であった(表3)。Type I・II では、術前後で

表2 Diamox 反応性と DEE-test (N=64)

	DEE-陽性	DEE-陰性	Bypass 例
Type I	0	21	1
Type II	8	19	11
Type III	11	0	11
Type IV	4	9	5

DEE-test (drug induced EEG and evoked potential test) は、われわれが以前から、autoregulation の障害の有無を検索することを目的に行ってきた方法で、具体的には、安静時の体性感覚誘発電位(SEP)の N_{20} の振幅とアルフォナードを用いて体血圧を30%低下させた場合の N_{20} の振幅を、患側・健側の比率で比較する方法である。血圧低下に伴い、患側の N_{20} の振幅が低下する(=DEE 陽性)症例は、Type II の30%、Type III の100%、Type IV の30%に認められた。

ほとんど変化なく正常のまま推移した。Type III では、術前の平均29.5から術6カ月後の31.1への改善傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。また、痴呆症状を有し、Type IV で bypass を行った2例は、脳循環上は一過性の血流増加を認めたが、3~6カ月後にはほぼ術前と同じ程度に低下し、痴呆の進行を止め得なかった。

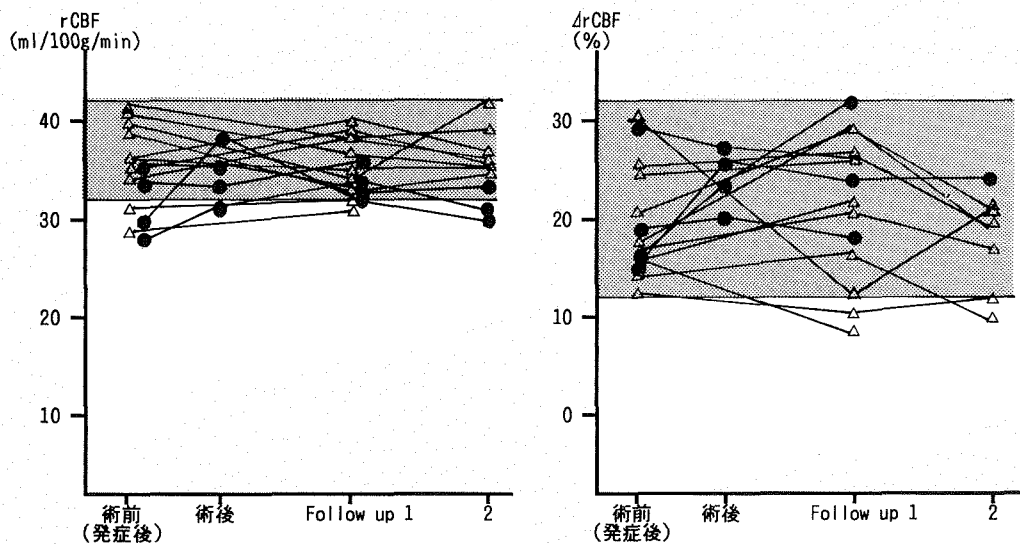


図 2-A Type I・IV の rCBF および Δ rCBF の経時的変化 (Δ : 保存的治療例, \bullet : Bypass 例)

安静時血流, Diamox 反応性とも正常な Type I では, 保存的治療群, Bypass 群とも, 全例で rCBF, Δ rCBF とも正常域で推移した。Diamox 反応性は保たれているものの, 安静時血流が低下していた Type IV の Bypass 群は, 術後一過性に rCBF の上昇を認めるも, その後, 再度低下する傾向を認めた。また, Type IV の保存的治療群の一部症例では, 経過中, Diamox 反応性が低下する例があった。

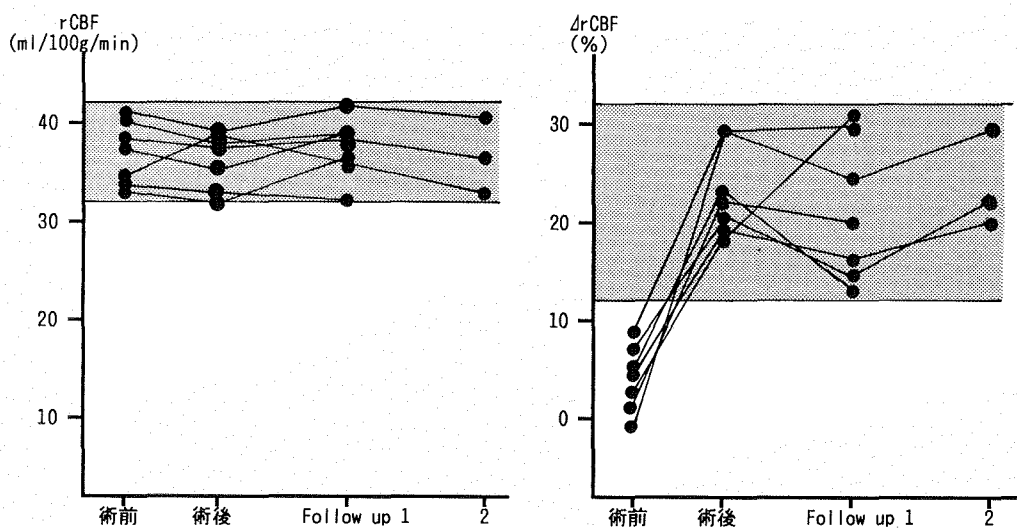


図 2-B Type II の rCBF および Δ rCBF の経時的変化 (Bypass 群)

安静時血流は全例で正常域で推移したが, Diamox 反応性は術後早期に改善し正常域内で推移した。また, この群で術後に脳虚血発作を起こした例はなかった。

4. 考察および結語

国際共同研究以後, EC/IC bypass には否定的な立場が多くなり, 脳循環に関する bypass の効

果までもが無効であるかのような錯覚がある。今回, 脳虚血を Diamox 反応性から, 図 4 に示すように 4 型の虚血に分類し, それらの経時的変化を

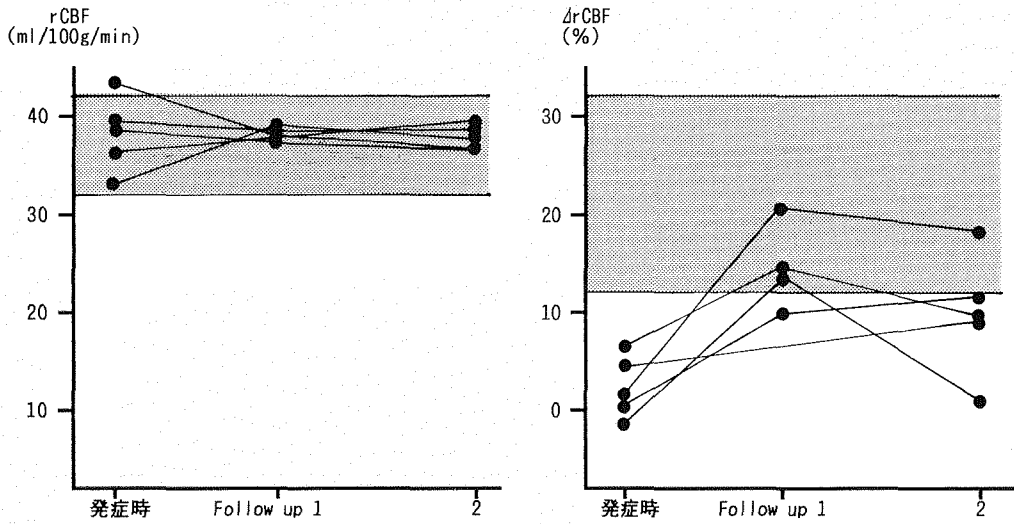


図2-C Type II の rCBF および Δ rCBF の経時的变化 (保存的治療群)

安静時血流は正常域で推移した。Diamox 反応性は改善傾向は認められたが完全には回復せず、再度低下を示す傾向が認められた。臨床的にも2例に脳虚血発作が生じ、その後 bypass を行った。

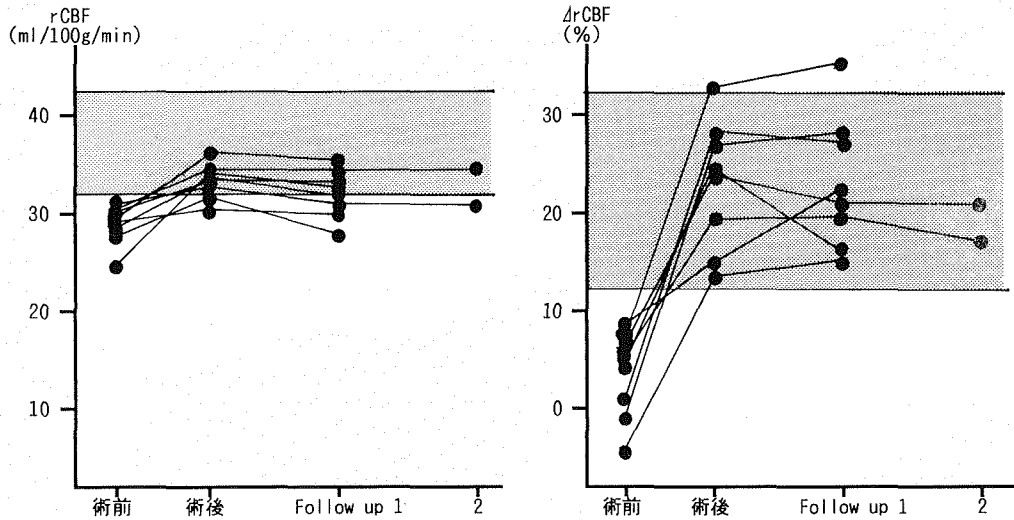
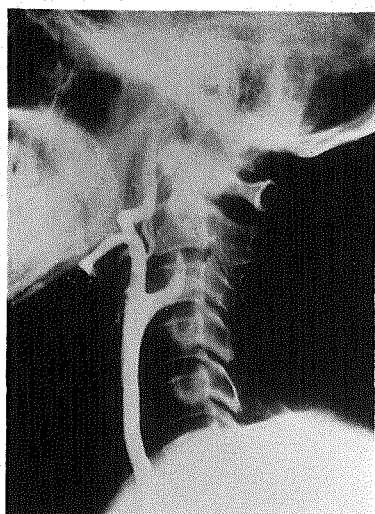


図2-D Type III の rCBF および Δ rCBF の経時的变化 (Bypass 群)

術前著明に低下していた安静時血流は全例で術後に改善する傾向であったが、約半数は正常域まで改善せず、その後も軽度低下傾向で、最終的には正常域まで回復する例は半数にとどまった。一方、Diamox 反応性は、全例が術後早期に正常域まで回復し、その後も正常域で推移した。この群で術後に脳虚血発作や脳梗塞を起こした例はなかった。

調べることにより、再発作の予防という観点ではなく、脳循環の改善および経時的变化の観点から EC/IC bypass の有効性を示した。Diamox 反応性=血管拡張能=脳循環予備能と考えると、脳循

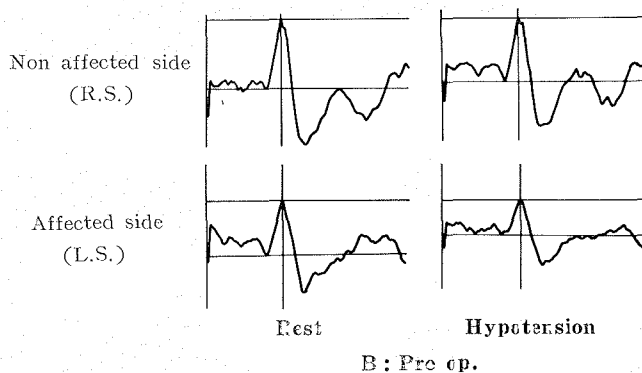
環予備能が障害された Type II と、さらに auto-regulation までもが障害された Type III の症例で、bypass の手術適応があると考えられた。しかし、Type IV は低次元での matched perfusion



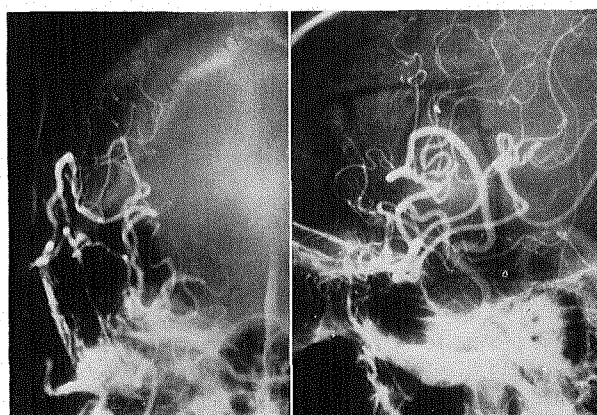
A : Rt. CAG ICA occlusion

図3 Type III (Bypass 群) の代表例
65歳, 男性。左上下肢の脱力の TIA で発症。CT では, はっきりした梗塞巣を認めなかったが, 脳血管撮影で右内頸動脈起始部(頸部)の閉塞を認めた(A)。¹³³Xe 吸入法による SPECT では, 右中大脳動脈域の広汎な血流低下と Diamox 反応性の著しい低下を認め, Type III と判断した。アルフォナードを用いた血圧下降の DEE-test では(B), 平均体血圧を20%低下させた時点で, 患側右側の SEP の N₂₀ 振幅の低下が観察され, DEE-test 陽性と判断した。EC/IC bypass の手術適応ありと判断し, 最終虚血発作から5週間後, 右 STA-MCA double anastomosis を行った。C は, 術後3週間後の右外頸動脈撮影であるが, 著明に拡大した STA から右中大脳動脈域への血流が観察され, SPECT 上も rCBF, 4rCBFとも正常域まで改善した。術後1カ月目に行った DEE-test では(D), 平均体血圧を50%低下させても, 患側 SEP の N₂₀ の振幅低下は起こらず, DEE-test 陰性と判断した。術後4年を経て, これまで虚血発作は起きていない。

の状態が予想され, 血行再建を行っても一過性の血流増加にとどまり, 外科的には脳循環の改善が期待できないことがわかった。さらに, 器質的病



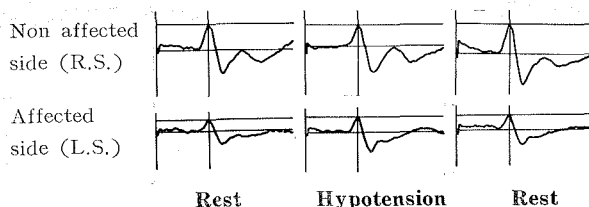
B : Pre op.



A-P

Lateral

C : Rost op. Rt. CAG



D : Post op.

巣(梗塞巣)を有しない症例の脳循環と痴呆との関連を検討したが, 結果的には虚血の程度が重症である Type III で軽度, Type IV では軽度~中程度の長谷川式簡易痴呆スケールの低下を認めた。しかし, Type III の約半数と Type IV の症例が, 血行再建後も脳血流が改善しなかったこと, および長谷川式スケールでも有意な改善が得られなかったことから, 痴呆という観点からは, EC/IC bypass の有効性は証明できなかった。しかし, 長谷川式スケールは簡便ではあるが, 学歴

表 3 長谷川式簡易痴呆スケールの経時的変化 (N=23)

	症例数	術前(平均)	術後(平均)
Type I	4	31.63±1.24	32.35±0.25
Type II	6	31.42±1.37	31.92±1.10
Type III	7	29.50±2.88	31.14±1.96
Type IV	6	27.67±2.97	27.25±3.68

Type III および IV の症例で、術前軽度の知能低下を認め、Type III のみ術後に軽度の改善傾向を示した。一方、Type IV は逆に軽度低下する傾向があったが、両者とも統計学的有意差は認められなかった。

などに左右されやすく、優位半球の機能の評価が中心になる傾向があることなどの欠点が指摘されており、今後、より詳細な WAIS などを指標とした検討が必要と考えられた。

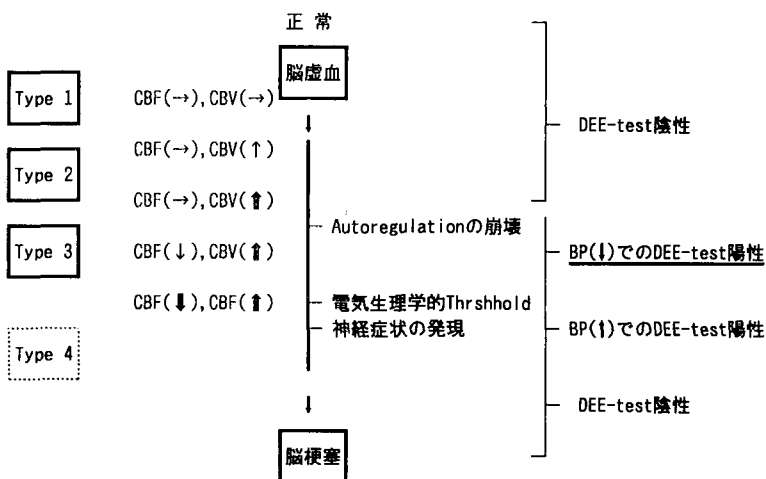


図 4 脳虚血の分類に対する考察

Diamox 反応性=血管拡張能と直接的に関連づけることは種々の問題があるとしても、それに類似した関係があると想定し、この図に示すような関係を予想した。すなわち、Type I の虚血とは、狭窄・閉塞などの血管病変を有していても脳循環上は正常なもので、虚血の程度が進むに従って、まず脳血液量 (CBV) が増大し、血管拡張能が障害されて=Diamox 反応性が低下し、Type II の虚血となる。しかし、この時点ではまだ autoregulation は保たれ、安静時脳血流は正常であり、神経症状や電気生理学的には異常が認められない状態である。さらに灌流圧が低下し、autoregulation の崩壊をきたすと、安静時血流を保てなくなり、血流低下を示すようになる (Type III)。このような状態では、autoregulation の崩壊があるため、軽度の血圧低下で脳虚血発作が生じることが予想される (hemodynamic TIA)。しかし、非発作時は神経脱落症状や SEP は異常を示さない。この時点でも、より鋭敏な電気生理学的な異常が、神経症状発現前に観察されることを利用したのが DEE-test であり、血圧下降の程度にもよるが、Type II の重症なものや Type III の症例が DEE-test 陽性となる。さらに灌流圧が低下すると、脳梗塞へと移行すると考えられる。このように Type I から III までは、脳虚血の程度を表しているが、Type IV はこのように虚血の重症度を表すというより、脳虚血の持続、あるいは他の要因で既に代謝自体が低下し、低次元での matched perfusion の状態が予想される。また、一人の患者で脳虚血がこのように進むというのではなく、ある血管病変によってもたらされる結果としての虚血が、このように分類されるということであって、新たな血管病変や病態が付加されない限り、I→II→III と進んで行くというわけではない。一方、虚血の回復過程においても、Type II の症例が Type I へと回復した症例は経験しているが、Type III の保存的治療例が少ないこともあって、果たして Type III の例が、Type IV へ移行するのか、II→I と回復し得るものなのか不明である。

ピック病の臨床および画像診断

Clinical and Imaging Diagnosis of Pick's Disease

中村記念病院神経内科

伊藤 直樹* 安村 修一* 横尾 智子*

同 言語治療室

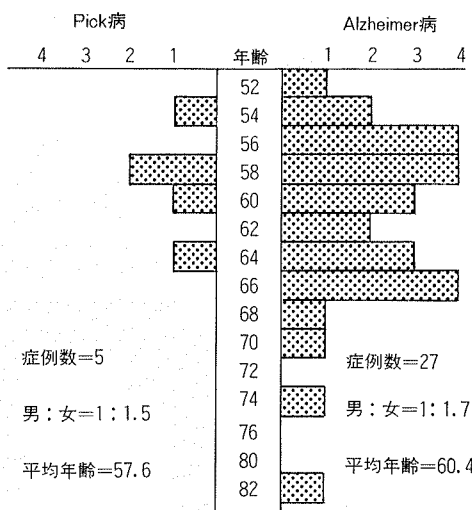
小池 澄子**

1. はじめに

Pick 病は稀であり、Alzheimer 病との鑑別は臨床的には困難であると一般に考えられている。しかし、Pick 病は主として前頭葉あるいは側頭葉の葉性萎縮で始まり、Alzheimer 病はびまん性萎縮を示すことから、初期の臨床症状に違いがあることが指摘されている¹⁾²⁾。また、最近の画像診断法、特に PET³⁾、SPECT⁴⁾ などの代謝や機能の反映としての脳血流の測定を加えることで、鑑別はさらに容易になっていると考えられる。われわれは、Pick 病と考えられる 5 症例について、その初期症状（特に行動異常と言語症状）および画像所見について検討を行った。

2. 症 例

1985 年から 1990 年までの 6 年間に入院した Pick 病は 5 例（男 2，女 3）で、平均年齢 57.6 歳、同期間の Alzheimer 病（Alzheimer 型老年痴呆を含む）は 27 例（男 10，女 17）である（図 1）。表 1 に 5 症例のまとめを示す。主として前頭葉に関連する初期症状としての人格変化と行動異常、側頭葉に関係のある初期症状としての言語症状、Alzheimer 病の初期によく見られる症状に分けて障害の有無と程度を示す。図 2，3 に CT および MRI，図 4 に ¹²³I-IMP SPECT の early image を



Pick 病 : Alzheimer 病 = 1 : 5.4

図 1 発病年齢の分布

示す。

主に前頭葉症状で発病した典型例として症例 1，側頭葉症状が著明で語義失語を呈した症例 5 について述べる。

症例 1 : 62 歳，女性。5 年前より口数が少なくなり，人柄が変わり，家事をしなくなった。また，他人の畑から野菜を取って来たり，徘徊したりす

*Naoki ITO, M.D. (Vice Director), Shuichi YASUMURA, M.D., Tomoko YOKOO, M.D. & **Sumiko KOIKE : Departments of Neurology and **Speech Therapy, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo.

表1 Pick 病—5 症例のまとめ

	1 (N.N.)	2 (K.S.)	3 (K.Sh.)	4 (Y.I.)	5 (A.K.)
年齢・性別 経過年数	62・女 5	67・女 4	62・女 5	62・男 5	55・男 2
人格変化 徘徊	* + + +	+ + + +	+ + +	* + + +	—
立ち去り行動 考え不精	+ + +	* + + +	* + + +	* + + +	—
	+ +	* + + +	+ +	+ +	—
	+ + +	+ + + +	+ +	+ +	+ +
語健忘 感覚失語(超皮質性)	+ +	+ + +	+ +	+ + +	* + +
滞続言語 反響言語	+ +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +
相貌失認	—	* + + +	—	—	+ +
	—	+ +	+ +	+ +	* + + +
記憶障害 視空間障害	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
見当識障害	—	—	—	—	—
計算障害	—	+ +	+ +	+ +	—
I Q	63	scale out	scale out	scale cut	61
言語性 動作性	59 76				scale cut 74
CT・MRI	F+T	F+T	F	F+T	T
SPECT	F+T	F+T	—	T	T
障害型 (F/T)	F	F+T	F	F+T	T
ステージ (I・II・III)	I—II	II	II	II	I—II

* : 初発症状, F : 前頭葉, T : 側頭葉

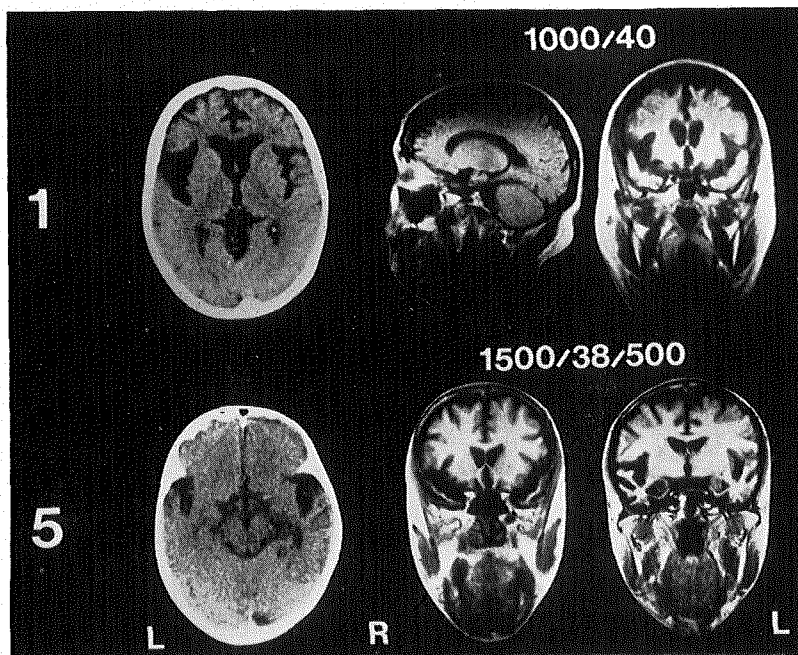


図2 1 : 症例1のCTおよびMRI。前頭葉と側頭葉の萎縮を示す。
5 : 症例5のCTおよびMRI。両側側頭葉の著明な萎縮（とくに右側）を示す。

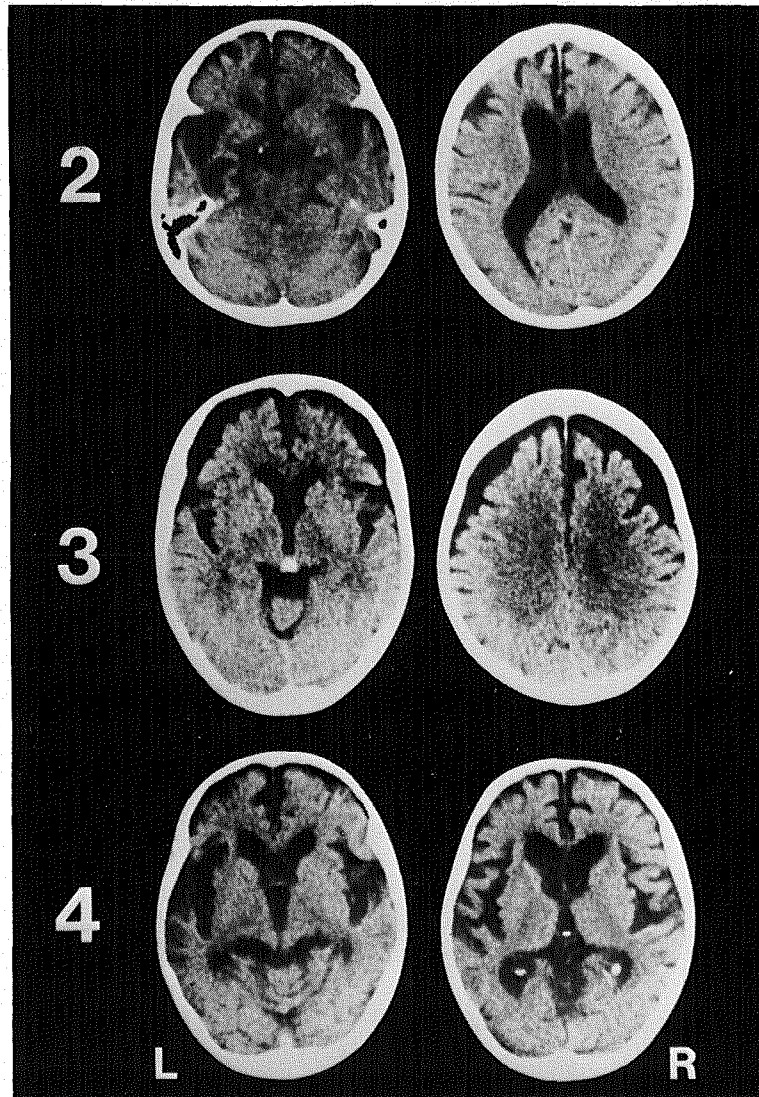


図3 2: 症例2のCT。前頭葉と側頭葉（とくに左側）の萎縮を示す。
 3: 症例3のCT。前頭葉の著明な萎縮を示す。側頭葉の萎縮は軽度。
 4: 症例4のCT。前頭葉と側頭葉の萎縮を示す。

るようになった。病棟内では徘徊が多く、笑って
 いて質問にはすぐ「わからない」と答え（考え不
 精）、「私、去年の7月に保険会社を25年でやめた
 の」と同じ内容を繰り返すこと（滞続言語）が著明
 に認められた。精神症状以外には神経学的に異常
 を認めなかった。WAISでは、IQは63で、特に
 判断と抽象化能力の低下を認めた。一方、軽度の
 記銘力障害は認めるものの、失語や構成・計算・
 見当識障害はほとんど認めなかった。CTとMRI

では前頭葉と側頭葉前部の萎縮（図2-1）、SPECT
 で同部位の著明な血流低下を認めた（図4-1）。

症例5：55歳、男性。2年前から知人の顔が皆
 同じように見え、見慣れた物の名がわからず、言
 葉の意味が理解できないと訴えるようになった。
 見当識障害、行動異常は認めなかった。失語症検
 査(WAB)では、発話は流暢であるが語彙は減少
 し、決まり文句を多く使い、言葉の意味理解の低
 下を認め、復唱は正常であるが意味理解を伴わな

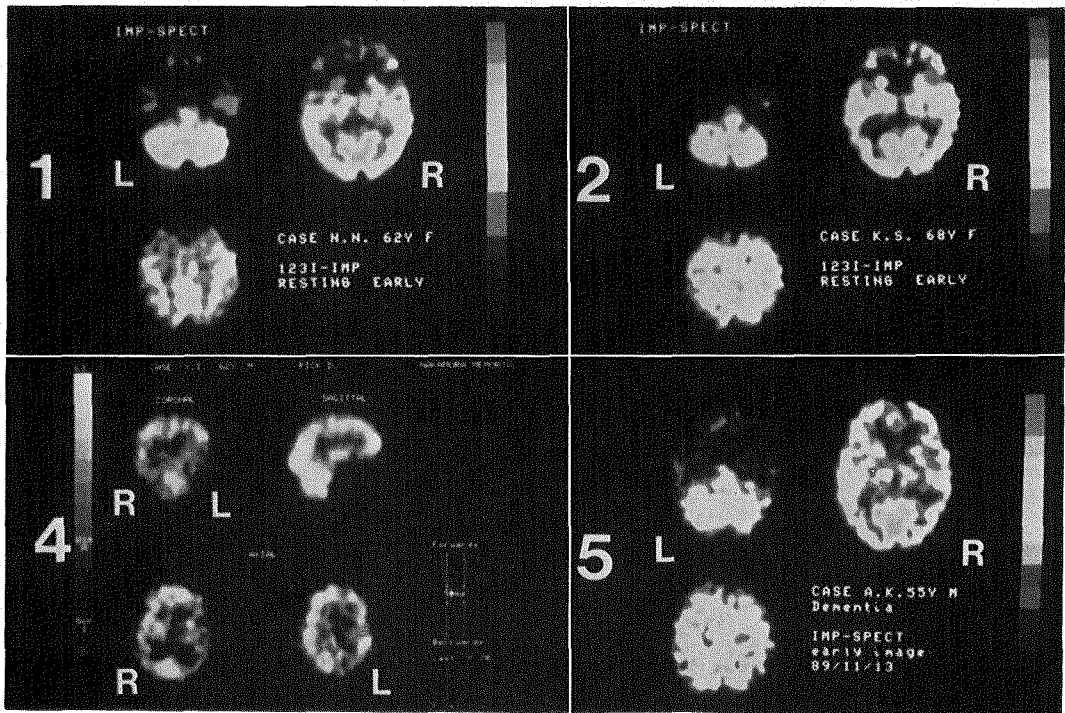


図4 1: 症例1の¹²³I-IMP SPECT, early image。前頭葉および側頭葉前部の血流低下を示す。
 2: 症例2の SPECT。側頭葉の著明な(前頭葉は軽度)血流低下を示す。
 4: 症例4の SPECT(スターカム)。左側頭葉に優位の血流低下を示す。
 5: 症例5の SPECT。側頭葉の著明な血流低下を示す。前頭葉はほぼ正常。

いなど、超皮質性感覚失語を示した。また、漢字の読み方に特徴があり、意味理解を伴わない読み方、たとえば、山羊を「やまよう」と読むなど、語義失語を示した。IQは61で、言語を使用する記銘力は低下していたが、自己の体験記憶は障害されていなかった。他に、観念運動失行、観念失行、聴覚失認、同時失認類似の障害、および相貌失認を認めた。構成障害は認めなかった。CT, MRIでは、両側とくに右側頭葉の著明な萎縮を認め、SPECTでは両側側頭葉の高度の血流低下を認めた(図2-5, 図4-5)。

3. 考 察

Pick 病の初期症状には、軽度の痴呆に加え、通常、人格変化としての欲動の抑制低下、多幸、無関心、自発性の低下、考え不精(Denkfaulheit)、話かけられると逃げる傾向(立ち去り行動)などがあり、これらは、主として前頭葉の症状と考えられている⁹⁾。さらに進行すると、言語症状が加

わり、語健忘⁹⁾、言語の意味理解障害と良好な復唱とを特徴とする超皮質性感覚失語⁷⁾⁹⁾を呈する。意味理解障害は、日本語では漢字の読み書きの特異な障害として現れる(語義失語⁸⁾⁹⁾)。さらに、他人の言葉をおうむ返しにする反響言語、状況にそぐわない同じ文を繰返す滞続言語⁸⁾¹⁰⁾(stehende Redensarten)などが現れることもある。これらは側頭葉の症状と考えられている⁷⁾。一方、Alzheimer 病の初期症状である著明な記銘力や見当識の障害、視空間認知障害、構成障害は Pick 病の初期には見られないのが通例である¹⁾。われわれの症例では、症例1と3が主に前頭葉症状を示し、症例5が側頭葉症状を示した。特に症例5は言語のみでなく、行為および認知を含む失象徴ともいうべき症状をも呈した。症例2と4は前頭葉、側頭葉の症状を合せもつものと考えられた。

CTは、前頭葉および側頭葉の限局性脳萎縮をかなりよく示すが、MRIの冠状断と矢状断は脳萎縮を検出するのにさらに有用と考えられる。

SPECT は、同部位とほぼ一致した低灌流域を示すが、Alzheimer 病初期に見られる両側頭頂葉の低灌流域⁴⁾は認められない。

4. おわりに

人格障害および言語障害に注目して、初期の Pick 病と考えられる 5 症例について検討したが、Alzheimer 病の初期とは明らかに異なる症状が見出された。CT, MRI, SPECT 所見と合わせて、臨床診断が可能であると考えられた。

文 献

- 1) Cummings JL & Benson DF: Cortical dementias: Alzheimer and Pick diseases. In *Dementia: A Clinical Approach*. Butterworths Boston, 1983, pp 35-72
- 2) Strub RL & Black FW: Untreatable dementias. In *Neurobehavioral Disorders: A Clinical Approach*. FA Davis Philadelphia, 1988, pp 224-228
- 3) Kamo H, McGeer PL et al: Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 37: 439-445, 1987
- 4) 百瀬敏光: SPECT. 神経科学レビュー 4 (伊藤正男, 楢林博太郎・編), 医学書院 東京, 1990, pp 133-150
- 5) 吉田哲雄, 松下正明 ほか: 前頭葉型ピック病の一例—前頭葉症状群ならびに「立ち去り行動」と関連して—. *精神経誌* 83: 129-146, 1981
- 6) Graff-Radford NR, Damasio AR et al: Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: A neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology* 40: 620-626, 1990
- 7) 小坂憲司: Pick 病における失語症について—自験 3 例と本邦報告例 49 症例の検討—. *精神医学* 18: 1181-1188, 1976
- 8) 松原三郎, 榎戸秀昭: Verbal Stereotypy (Pick 病の側頭葉型). *精神医学* 26: 711-716, 1984
- 9) 榎戸秀昭, 倉知正佳: 超皮質性感覚失語について. *神経心理学の源流 失語編下* (秋元波留夫, 大橋博司・ほか編), 創造出版 東京, 1984, pp 89-113
- 10) 羽田 忠: ピック病の巢的精神症状. *臨床精神医学* 5: 331-339, 1976

痴 呆

— Treatable and Untreatable Dementia —

Dementia

— Treatable and Untreatable Dementia —

北海道大学医学部神経内科／教授

田代 邦雄*

1. はじめに


痴呆とは、ある一定の水準にまで達した知能がなんらかの原因で障害され、社会的あるいは日常生活に支障をきたす状態で、その診断基準としては DSM-III-R¹⁾ が広く用いられている。人口の高齢化に伴い、痴呆を呈する患者に接する機会がますます多くなってくるため、その簡単な評価法が必要である。本邦では長谷川式簡易知能評価スケール (HDS) が広く用いられているが、欧米では mini-mental state (MMS) が頻用されている²⁾。両者とも 11 の質問項目があり、簡便で、点数化でき外来においても使用できる利点がある。しかし、これらの質問内容を比較してみると、見当識、計算力の検査を除くとこの両者間には驚くほどの相違があることがわかる (表 1)。HDS では、短期および長期記憶障害に関する質問が大部分を占めている。一方 MMS では、記憶障害のテストの他に、物品呼称、文章反復、三段階指示による了解、書字理解、書字、図形模写もあり、左右大脳半球機能のチェック項目が存在する。したがって、そのスケールの特徴を知って使用することも大切である。

いずれにしても、痴呆の患者をみた場合の臨床家としての基本は、治療可能のものがいないか絶えず考慮しつつ診断、治療にあたることである。

2. 治療可能な痴呆と不可能な痴呆

痴呆をきたす疾患は実に多彩であるが、日常の診療ではそのいくつかを念頭に入れておく必要がある (表 2)。この表には入れていないが、抑うつ状態、あるいは Parkinson 病の寡動を呈する患者を痴呆と誤らないようにしなければならない。慢性硬膜下血腫は特に重要で、高齢者では脳萎縮もともとあるため頭蓋内圧亢進症状が明らかでなかったり、両側性の硬膜下血腫で巣症状がない、また、明らかな外傷の既往がつかめないこともあるからである。脳血管障害でも多発性の脳梗塞がすでに完成し痴呆を呈している場合には治療は不可能であるが、多発性小梗塞 (ラクナ梗塞) の場合には早期発見、危険因子の除去などで進行を予防できるかが問題であり、脳血流改善薬、脳代謝賦活薬のよい対象といえる。

治療不可能としてあげたものは残念ながら現代の医学ではまだ治癒させることはできず、今後さらなる研究が要求されている。

このうち、非常に稀なものであるが、進行性多巣性白質脳症 (PML) で長期生存中の自験例を紹介しておきたい。本例は 1985 年当科入院時 44 歳の女性で、 1 に示すごとく、亜急性に進行する左片麻痺で脳腫瘍を疑われて手術をうけ、その病理組織でエオジン好性の核内封入体を有する大型の

*Kunio TASHIRO, M.D. : Professor, Department of Neurology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

表1 Mini-Mental State examination (MMS) & 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS)

質 問 内 容		MMS	HDS
1	今年は何年ですか。 *各1点 今の季節は何ですか。 合計5点 今日は何月ですか。 今日は何日ですか。 今日は何曜日ですか。	年 _____ 月 _____ 日 _____ 曜日 _____	0, 1, 2, 3, 4, 5
2	ここは、何県ですか。 *各1点 ここは、何市ですか。 合計5点 ここは、何病院ですか。 ここは、何階ですか。 ここは、何地方ですか (例: 関東地方)。	県 _____ 市 _____ 病院 _____ 階 _____	0, 1, 2, 3, 4, 5
3	年齢はいくつですか。		0, 2
4	生まれたのはどこですか (出生地)。		0, 2
5	最近おこったできごと (あらかじめ周囲の人にきいておく)。		0, 2, 5
6	太平洋戦争が終わったのはいつですか。		0, 3, 5
7	1年は何日ですか (または、1時間は何分ですか)。		0, 2, 5
8	日本の総理大臣はだれですか。		0, 3
9	相互に無関係な物品名3個の名前を1秒間に1個ずついい、被検者に繰り返させる。正答1個につき1点を与え、得点を記入する。*設問11のために誤答無答があれば6回まで繰り返し、できなければ設問11はとばす。	0, 1, 2, 3 (回)	
10	100から順に7を引く (5回まで) 93, 86, 79, 72, 65, (正答1個に1点)。 「フジノヤマ」を逆唱させる (マヤノジフ-5, ヤマノフジ-1, マヤジフ-2)。	0, 1, 2, 3, 4, 5	0, 2, 4
11	9で提示した物品名の再度復唱 (設問9ができなかった人は×)。	0, 1, 2, 3	
12	(時計をみせながら) これは何ですか。 *各1点 (鉛筆をみせながら) これは何ですか。 合計2点	0, 1, 2	
13	数字の逆唱 (例: 6-8-2, 3-5-2-9)。		0, 2, 4
14	文章反復「みんなて力を合わせて綱を引きます」(1回のみで評価)。	0, 1	
15	(3段の命令)「右手にこの紙を持ってください」「それを半分に折りたたんでください」「机の上に置いてください」(各階段ごとに1点)。	0, 1, 2, 3	
16	5つの物品テスト。		0, 0.5, 1.5, 2.5, 3.5
17	(次の文章を読んで、その指示に従ってください)「目を閉じなさい」。	0, 1	
18	文章を書いてください (文法や読点は不正確でも自発的で意味のあるもの)。	0, 1	
19	(次の図形を書いてください)。 	0, 1	
得 点 合 計		/30	/32.5

表2 臨床の立場からみた痴呆の分類

治療可能な痴呆	治療不可能な痴呆
慢性硬膜下血腫	Alzheimer 病, Pick 病
脳腫瘍	Huntington 舞踏病
正常圧水頭症	Creutzfeldt-Jakob 病
甲状腺機能低下症	進行性多巣性白質脳症
中毒 (薬物, アルコール, 他)	AIDS
感染症 (梅毒, 結核, 真菌, 他)	外傷, 無酸素脳症
ビタミン B ₁₂ 欠乏	多発性脳梗塞, Binswanger 病
	多発性小梗塞

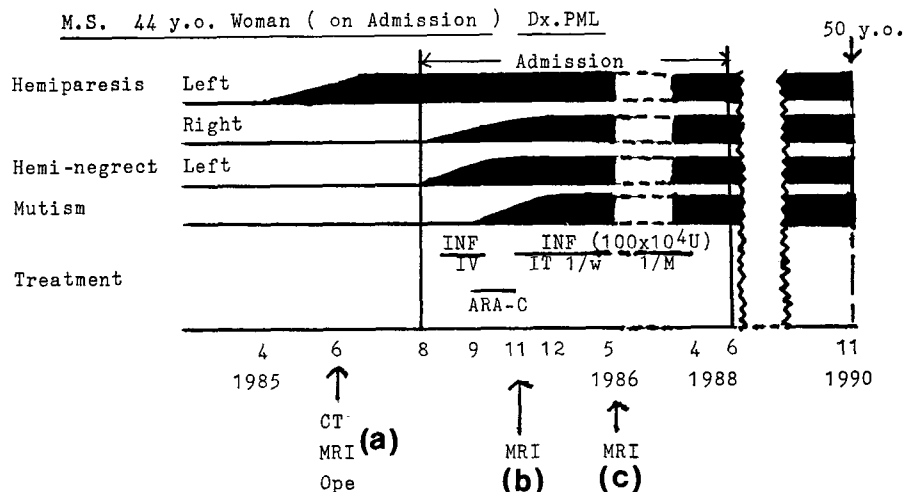


図1 進行性多巣性白質脳症 (PML)

オリゴデンドログリアと異型性を示すアストロサイトがみられ、PMLと診断された。そのCT、MRIの経時的变化を図2-a, b, cに呈示する。治療としてはβ-Interferon (β-INF) 100万単位、週1回髄注を開始、無動無言状態になっていたものが、音刺激や家族に反応するようになり、19週の治療後は月1回の投与に変更し、1988年4月まで継続、以後中止、転医している。MRIの白質病巣もINF治療中の図2-a, bから図2-cの間では悪化はなく、むしろ改善が示唆されている。1990年11月の時点で生存中であり、5年半を超えることになる。PMLは全身の免疫能を低下させるような基礎疾患がある患者で亜急性に進行する脳症として発現、JCウイルスによることもわかっているが、われわれの症例のような基礎疾患が明らかでないものもprimary PMLとして報告されている。いずれにしても、PMLは神経症状の発現より死亡までは3月から6カ月で、1年以上の生存は例外的で、本症例も発症より16カ月の時点ですでに報告している^{3,4)}。β-INFが長期生存に関与したのか不明であるが、秋田大学脳神経外科においてPML症例と同様にβ-INF髄注を試み、約1年9カ月生存中の症例⁵⁾もあり、さらに今後症例の蓄積が必要である。

痴呆をきたす変性疾患としてはAlzheimer病、Pick病がとくに有名であり、多数の研究があるが、最近いくつかの変性疾患が注目されてきている。

Slowly progressive aphasia without generalized dementia (Mesulam 1982)⁶⁾, Posterior cortical atrophy (Bensonら, 1988)⁷⁾, Corticobasal degeneration (Gibbら, 1989)⁸⁾などで、そのような概念が提唱されると次々と追加報告されるものであり、それらの原著は熟読に値するものといえる。

3. 痴呆性疾患にみられる神経徴候

痴呆の患者では、よく子供にもどったようだと いわれる。有名な神経解剖学者 Yakovlev の図(図3)をみると、胎児と、高度の痴呆にみられる paraplegia in flexion (図3-h) がいかに似ているか見事に描写されている。

痴呆の診察においては、まさに乳児で正常にみられる反射が、病的反射としてとらえられてくる(図4)¹⁰⁾。把握反射は正常の乳幼児で生後4~6カ月ぐらいまで存在するが、成人で出現すれば両側前頭葉障害を意味する。一方、手掌を尺側より刺激し、手指全体が刺激に対し逃避するように伸展する逃避反応は頭頂葉障害で起こるといわれている。手の把握反射に対応する足底の刺激に対し、足趾が刺激物を把握するように屈曲してくる現象を足底把握反応、あるいは tonic foot response という。やはり両側前頭葉の障害で出現する。物を口へ近づけると口唇でくわえたり、吸うような動きを示すことを吸引反射という。乳児では正常

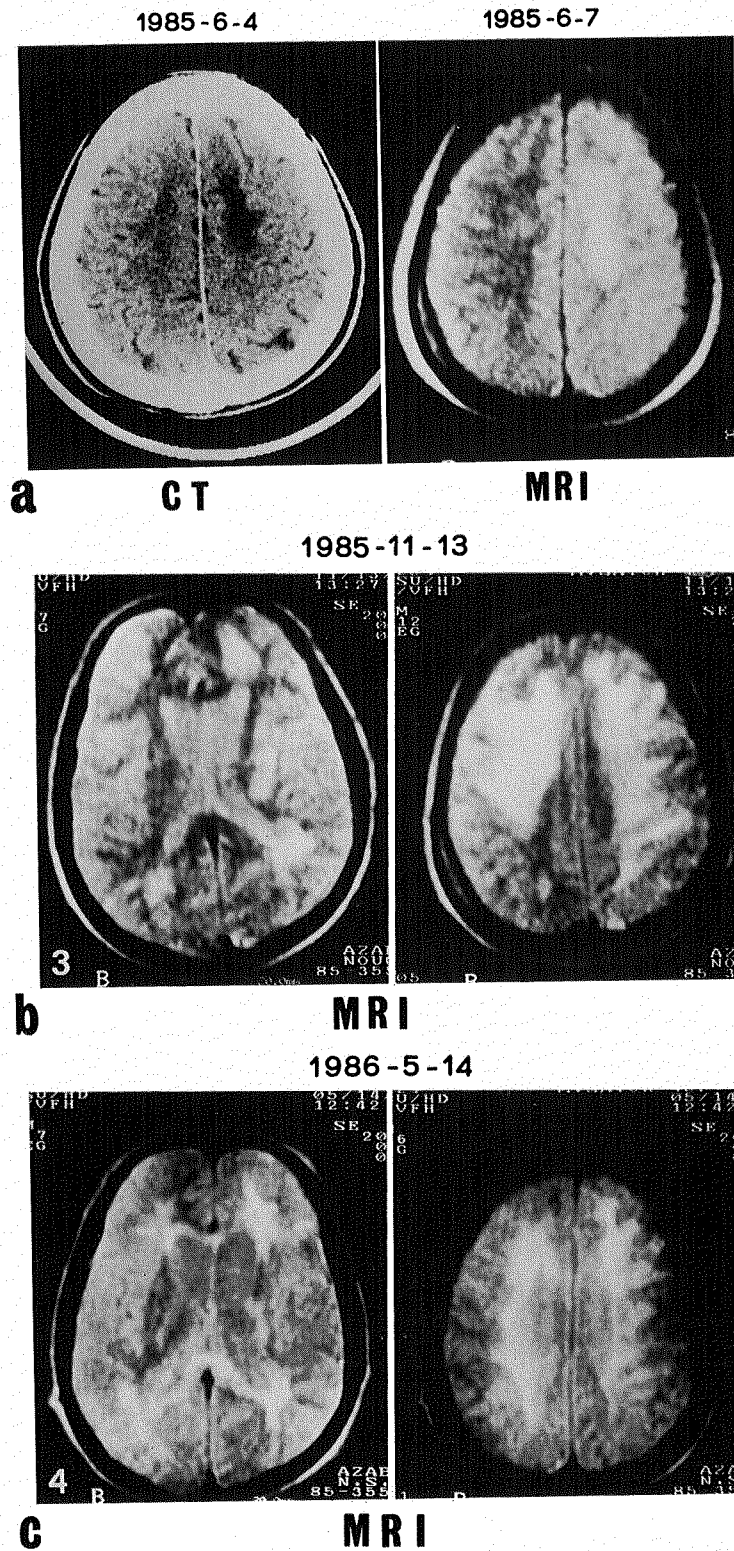


図2 PMLにおけるCT, MRIの経時的変化

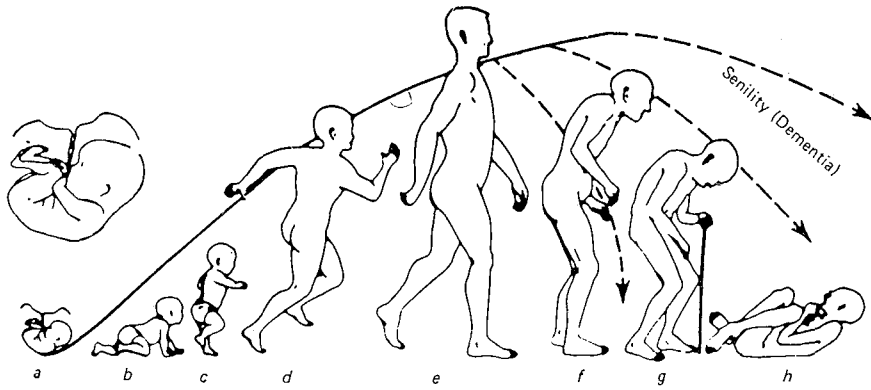


図3 胎児，起立歩行の変遷から paraplegia in flexion まで (Yokovlev)

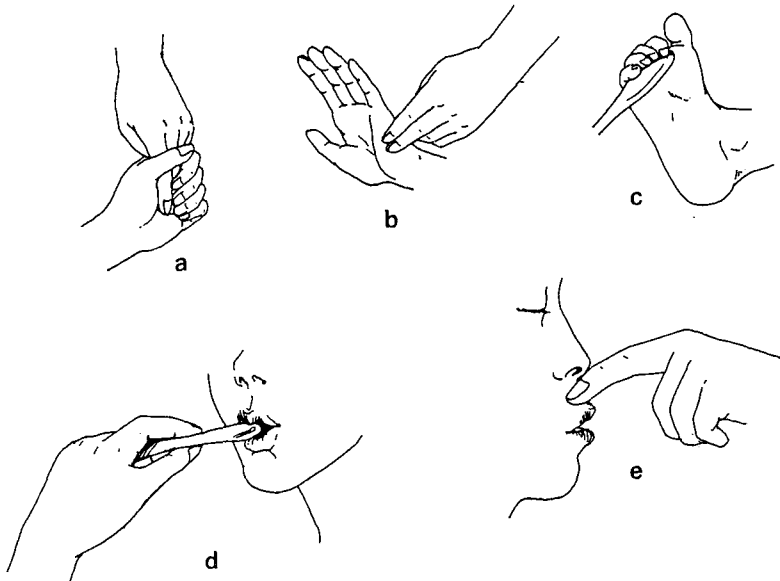


図4 特殊病的反射

a : 把握反射, b : 逃避反応, c : 足底把握反応, d : 吸引反射, e : 口とがらし反射.

であるが，成人ではやはり両側性の広汎な大脳皮質障害を意味する。口とがらし反射は両側性錐体路障害でみられる。また，四肢や頸部の筋トーンスを調べようとすると，検者の動きに反抗するように筋緊張がたかまり抵抗してくる現象をGegenhalten, paratonic rigidity といひ前頭葉障害を示す。痴呆の患者で，これら筋トーンスが亢進しリラックスせず，不自然な姿勢をいつまでも保っていることをよくみるであろう。仰臥位で枕をはずしても，あたかも枕があるかのごとく同じ姿勢をつづけることを，枕がないのにそれをしてい

のようにみえるので“phantom pillow”と名づけてはいかがであろうか(図5)。

Babinski 反射は，神経学におけるもっとも有名な反射で，錐体路障害を意味し，それが出現するか否かは器質的疾患の診断に重要である。しかし，痴呆の患者では，先に述べた足底把握反応があれば，母趾背屈で陽性とするこの Babinski 反射が判定できないことがある(図6-a)。一方 Chaddock 反射は，足底把握反応の有無に関係なく Babinski 徴候が誘発できるため，必ずルーチンに施行すべきである(図6-b)¹¹⁾。

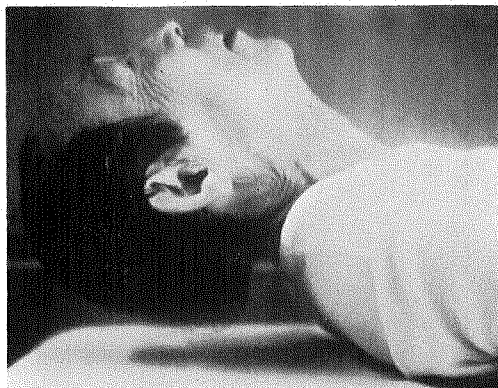


図5 痴呆患者にみられた“phantom pillow”

Babinski 徴候が正常の乳児で見られることはルネッサンス時代の聖母子像によく描かれている¹²⁾。Raffaello の聖母子像の左足の Babinski 徴候は実に見事である (図7-a)。しかし、同じ Raffaello の他の絵では、足底把握反応が表現されている (図7-b)。「ビーナスの誕生」で知られる Botticelli の聖母子像はとくに印象的である (図8)。聖母の指が、あたかも足背外側の Chaddock 反射誘発域に触って Chaddock 反射を誘発しているとみることができないであろうか？

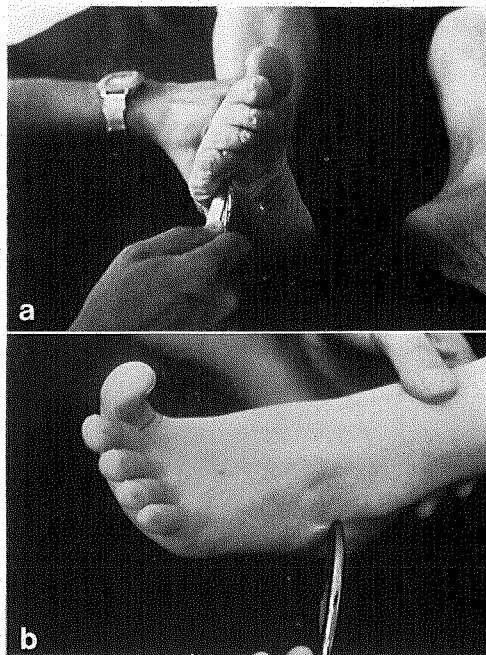


図6 足底把握反射 (a) と Chaddock 反射 (b)

4. おわりに

近年の画像診断法の発展はめざましく、頭蓋内の変化が CT や MRI であたかも剖検脳をみてい

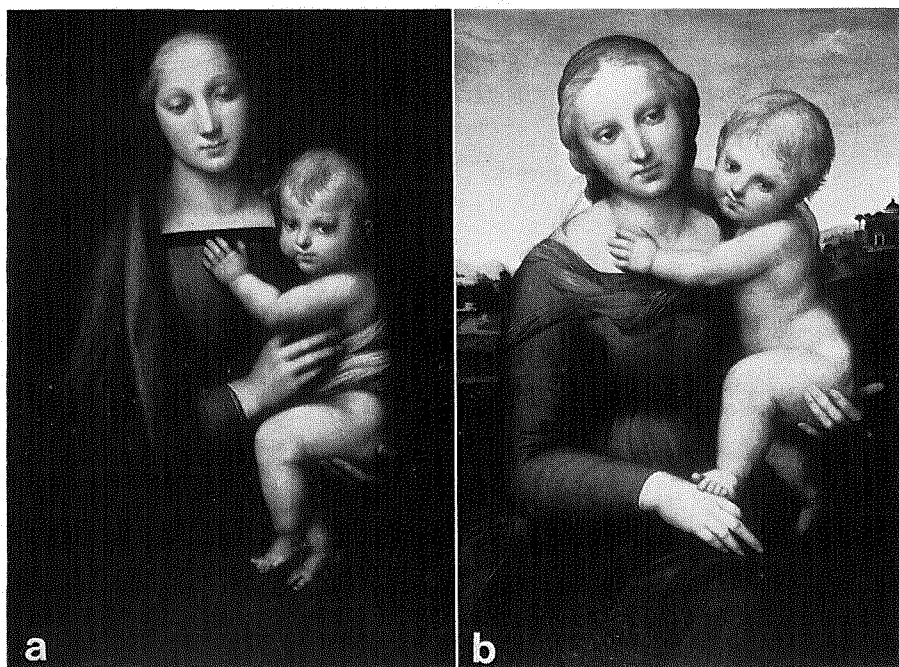


図7 Raffaello の聖母子像 [Babinski 徴候 (a) と足底把握反応 (b)]



図8 Botticelliの聖母子像(Chaddock反射か?)

るかのごとく描出される時代となった。しかし、神経学の診察、症候学は決して色褪せることなく、ますます重要性を増しているといえる。従来は神経症候に対応する確証は剖検による検索に待たねばならなかったが、画像診断がその手段として普及したからである。痴呆の患者に対しても、神経学の基本と最新の機器を駆使することで、正しい診断と治療法の開発が進むことを期待したいものである。

文 献

1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders (Third Edition-Revised). DSM-III-R. American Psychiatric Association Washington, DC, 1987

- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Minimal mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12 : 189-198, 1975
- 3) Tashiro K, Doi S, Moriwaka F et al: Progressive multifocal leucoencephalopathy with magnetic resonance imaging verification and therapeutic trials with interferon. J Neurol 234 : 427-429, 1987
- 4) 田代邦雄: 進行性多巣性白質脳症. 診断と治療 35 : 1551-1556, 1987
- 5) 西野克寛: 私信
- 6) Mesulam MM: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol 11 : 592-598, 1982
- 7) Benson DF, Davis RF, Snyder BD: Posterior cortical atrophy. Arch Neurol 45: 789-793, 1988
- 8) Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD: Corticobasal degeneration. Brain 112 : 1171-1192, 1989
- 9) Adams RD, Victor M: Principles of Neurology. Fourth Ed. McGraw-Hill NY, 1989, pp 98-99
- 10) 田代邦雄: 神経系. 身体所見のとりかた: 川上義和(編), 文光堂 東京, 1990, pp 165-221
- 11) 田代邦雄: 病的反射の臨床的検討—とくに Chaddock 反射について—. 神経内科 14 : 556-561, 1981
- 12) 豊倉康夫: 罪なき Babinski のあしゆび 5. 中外医薬 24 : 244-248, 1971

大脳連合野と認知機能

Association Cortex and Cognitive Function

日本大学医学部第一生理学教室／教授

酒田 英夫*

連合野は、Paul Flechsig がヒトの胎児と生後1年以内の小児の脳で神経線維の髄鞘の発達の場合による違いを系統的に調べた結果として発見した領域で、運動野と感覚野を除く大脳皮質の大部分を占める。中でも発達のもっとも遅い終末領域は前頭葉、頭頂葉、側頭葉の3カ所にあり、中心領域と呼ばれる。Flechsig は、これら三つの領域が系統発生的にもっとも新しく、したがって、もっとも高次の精神機能に関係すると推定した。アルツハイマー病による大脳皮質の変性がもっとも強く起こるのは頭頂葉と側頭葉の中心領域である。前者は下頭頂小葉でヒトの角回、縁上回(PG, PF 野)にあたり、後者は下側頭回(TEO, TE 野)と上側頭溝周辺の領域を含む。

最近これらの領域が視覚性の活動を示すことが証明され、視覚認知のシステムが二つに分れていることが明らかになった。一般に、頭頂葉は空間的な場所や動きを識別し、側頭葉は形や色やテクスチャーから対象が何であるかを識別すると考えられている。実はこの二つの視覚系は網膜のレベルから分かれていて、動きに敏感なY細胞から入力を受ける大細胞系と、輪郭や色を検出するX細胞の入力を受ける小細胞系が第一次視覚野(V_1)や第二次視覚野(V_2)でもそれぞれ斑点模様や縞模様にきれいに分かれ同時並列的な視覚情報処理を行っている。 V_2 より高次の視覚前野もまた、多数の領域に分かれているが、やはり運動と奥行き

および形と色の二つの系統にまとまり、それぞれの中で階層的なつながりがある(図1-A)。

頭頂連合野につながりをもつMT野は上側頭溝の後壁にあって(図1-B)、そこには視覚的な運動に反応する方向選択性ニューロンが集っている。各細胞の受容野は V_1 にくらべるとかなり大きいですが、それでも視野の一部に限局していて全体としての網膜部位局在が保たれている。MT野から投射を受けるMST野は上側頭溝の前壁にあり下頭頂小葉(PG野)の一部である(図1-B)。MST野に入ると各細胞の受容野が急に大きくなってしばしば視野の4半分を占めるぐらいになる。MST野ニューロンはただ単に受容野が大きいだけでなく、単純な直線運動に反応するものばかりでなく、奥行運動や回転などより複雑な運動に選択的に反応するものが多い。

現在われわれの研究室では、偏光メガネによる立体視覚刺激装置を使ってMST野にある奥行運動感受性ニューロンの性質を調べている。奥行運動の知覚の手がかりは左右の眼の網膜像の逆方向の動き(両眼視差変化)と網膜像の大きさ変化の二つが主で、実際の奥行運動ではこの二つが同時に起こる。MST野には大きさ変化に敏感に反応する細胞と両眼視差変化に反応する細胞の両方があるが、そのどちらか一方ではあまり反応が起こらず、両者を同時に与えたときにはじめて強い反応を示すものも記録された(図2)。このような

*Hideo SAKATA, M.D. : Professor, 1st Department of Physiology, Nihon University, School of Medicine, Tokyo.

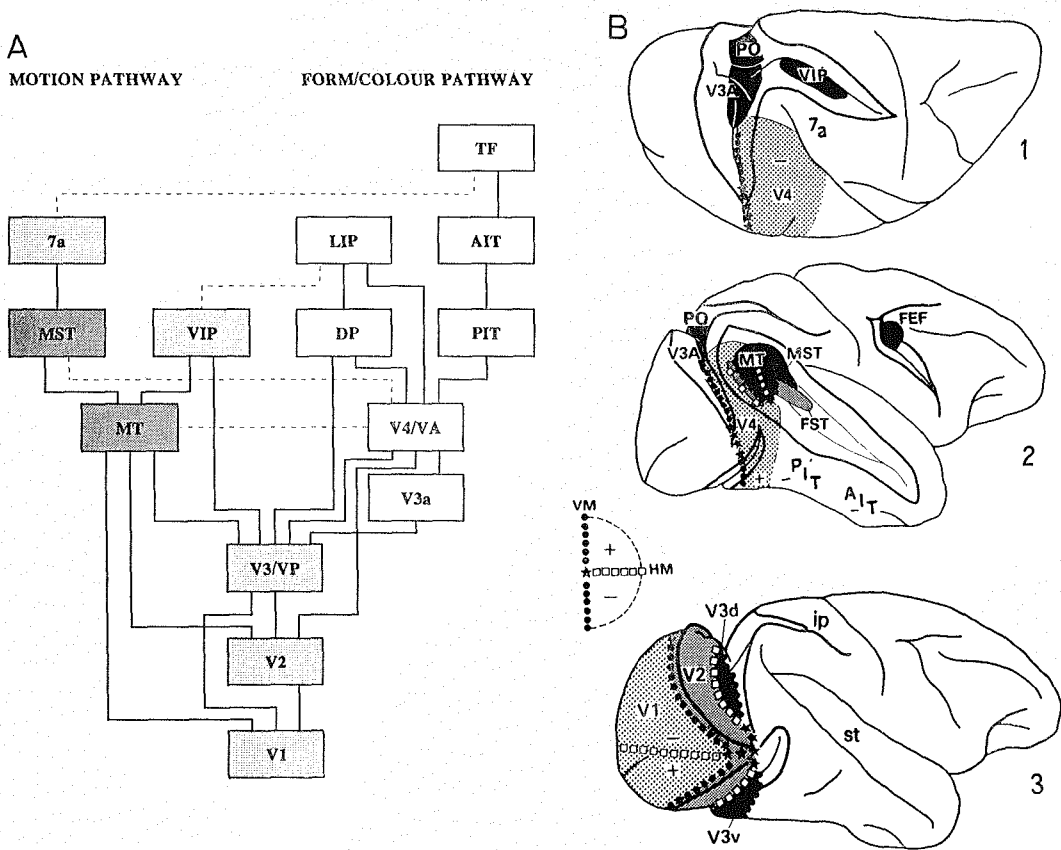


図1 A: 大脳皮質の視覚関連領域の階層的結合様式。各領域の部位はB図参照。左側が運動視の系統、右側が形態視と色覚の系統。
 B: MT野と線維結合のある領域(他に頭頂葉の7a野と側頭葉のPITとAIT野を書き入れてある)。1と2……MTから順方向の結合を受ける領域、3……MTから逆方向の結合を受ける領域。視野の部位との対応を記号で示す。星印: 中心部, VM: 垂直子午線, 水平正中線。

細胞は奥行運動の知覚に密接に関係していると推定される。MST野には回転運動に特異的に反応する一群のニューロンがある。われわれは同じ条件下で回転運動に対する反応と直線運動に対する反応の比が1.5倍以上のものを回転感受性ニューロンと定義してその性質を調べた。MST野の回転感受性ニューロンは広い受容野をもち、その中で回転中心の位置を変えても反応は変わらず、細長いスリットだけでなくスポットの回転にもよく反応した。また、直線運動の適方向とは逆向きに動くスポットに反応する場合もしばしば見られた。これらのことは、回転感受性ニューロンが運動方向の連続的な変化を検出していることを示している。また、奥行回転運動に反応する細胞も多く、

水平面、矢状面だけでなく、その中間の斜面の回転に最適の反応を示すニューロンも記録された。回転感受性ニューロンの中にはモンキーチェアの回転に強く反応するものがあり、視覚と前庭入力との統合によって自己の身体の回転を知覚するメカニズムがあることを示唆する。

上、下の頭頂小葉を分ける頭頂間溝の深部にはMST野と並んでMT野から入力を受けるVIP野がある(図1-B)。M. Goldbergは、この領域で視覚刺激と皮膚刺激の両方に反応するニューロン群を見つけた。VIP野ニューロンの視覚の受容野は皮膚受容野とほぼ重なる位置にある。

頭頂間溝の後壁には物を掴んだりひっぱりする手指の操作的運動のときに活動するニュー

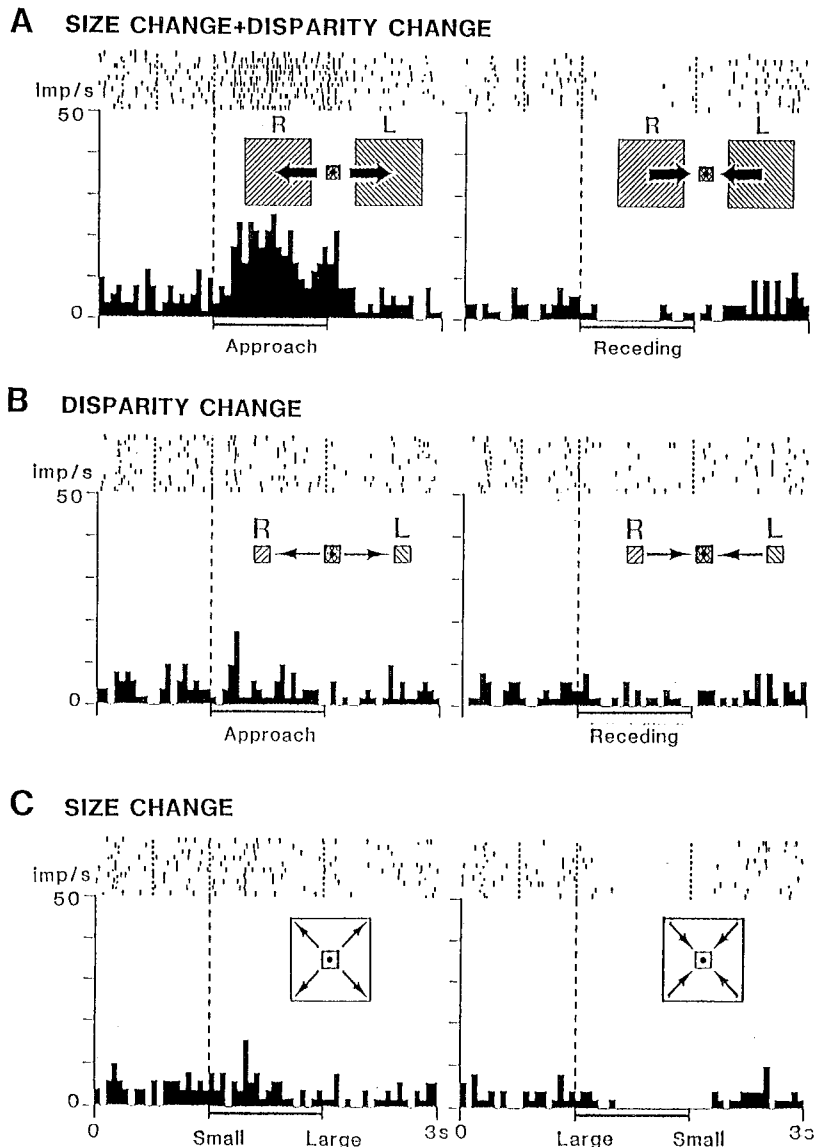


図2 MST野の奥行運動検出ニューロン

A: サルに偏光メガネをかけさせて二つの像の両眼視差と大きさ変化に敏感に反応する。B: 両眼視差変化だけの反応……ほとんど反応なし。C: 大きな変化だけを与えた時、いずれもほとんど反応しない。

ロン群がある。われわれの研究室では、形の違う数種類のスイッチを操作する課題（手操作運動タスク）をサルに訓練して、手指操作運動関連ニューロンの性質を調べた。これらのニューロンの多くは操作対象について選択性が高く、押ボタン・レバー・つまみなど4種類のスイッチのうちどれか一つを操作するときだけに強い反応を示した

(図3)。また、操作運動関連ニューロンの大部分は視覚入力を受け、操作対象を注視しただけで反応するものも多かった。したがって、これらのニューロン群は手の形を対象の形に合わせる視覚的な運動制御に関係していると思われる。

頭頂間溝の内側部にはサックード眼球運動の制御に関係しているLIP野という領域がある。こ

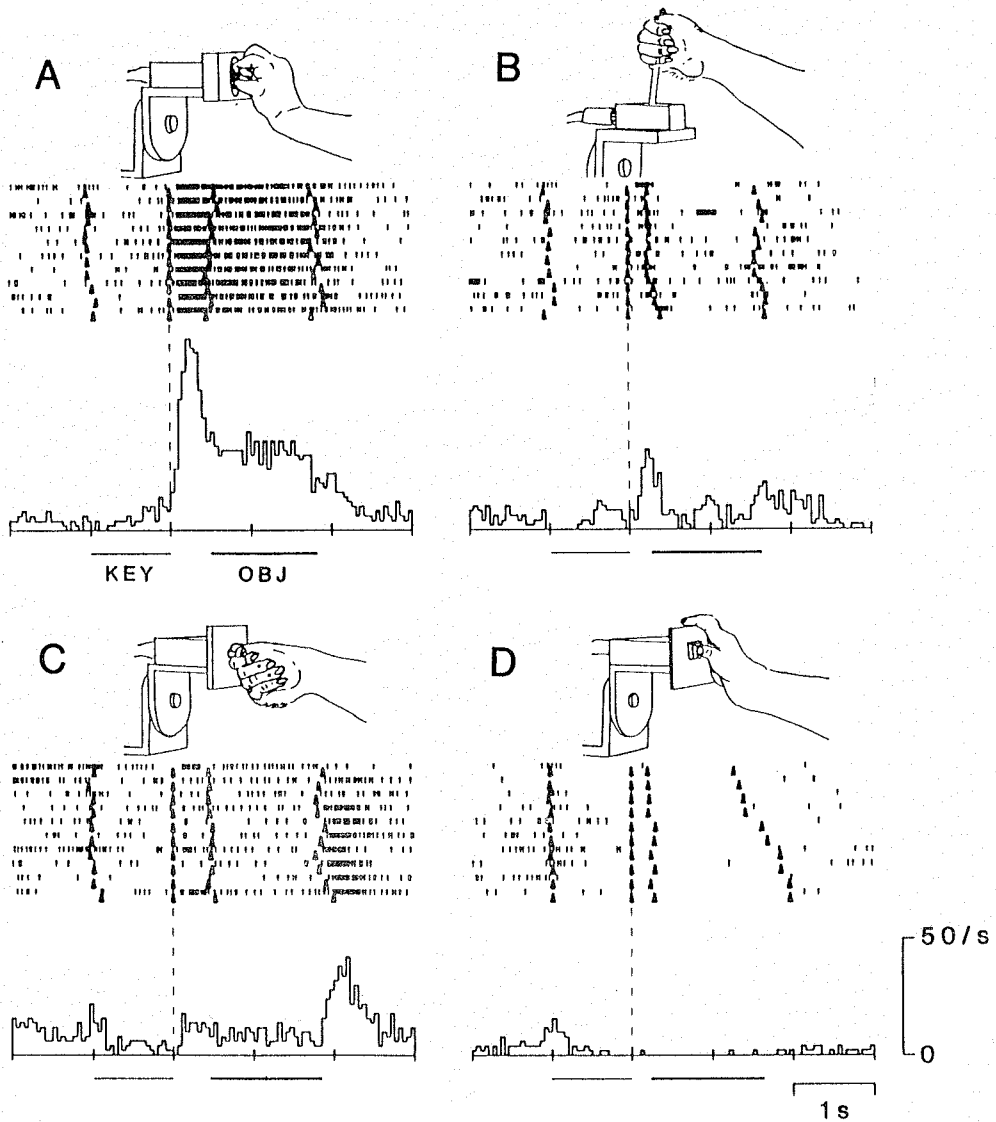


図3 頭頂連合野(7a野)の手指運動関連ニューロン

A: 溝に埋めたつまみスイッチを操作する時の反応。B: レバースイッチ, C: 開いたつまみスイッチ, D: 押ボタンをそれぞれ操作した時の反応。

人差指と母指を使うAの動作のとき強い活動 [KEYは目の前の発光ダイオードスイッチを注視している時期・OBJ, スイッチを入れてから切る(off)するまでの時間]。この細胞は溝つきつまみスイッチにもっともよく反応する。

の領域で R. Anderson は、視線を向ける目標の位置を短期間記憶しているニューロン群を見つけた。すなわち、目標のスポットが消えてから一定の遅延期間を置いて前にスポットがあった位置に向けて視線を動かす遅延サッケードタスクをサルが遂行しているとき、スポットが消えても発火し

つつけるニューロンが LIP 野にあることがわかった。

このように、頭頂連合野には空間の位置や運動を識別するニューロン群と、それによって手や眼球の運動を制御するニューロン群がある、そこでの情報処理は運動や行動の制御に必要な情報を抽

出するよう行われている。

一方、下側頭回には顔の形やいろいろな図形に反応するニューロンがある。Rollsらは最近、上側頭溝の周辺で顔の表情を識別するニューロン群を見つけた。この領域にはこの他に顔の上下または左右の回転運動や手のいろいろな動作、またはヒトの歩く姿などに反応するニューロン群が見出されている。つまり空間と図形を統合するような情報処理が行われていると推定される。

さらに最近、宮下らによって側頭葉の前腹側部

で複雑な図形（フラクタル図形）を選択的に記憶するニューロン群が発見された。このように、後連合野の中心領域はそれぞれ視覚的認知に関係し、知覚と記憶に関連の深いニューロン群が種々のカテゴリーに分かれて分布していることが明らかになってきた。連合野はこのように、カテゴリー別に並列処理を行うシステムであるが、各サブシステムの中には階層的なつながりがあり、もっとも高次のレベルに情報を貯える記憶関連領域があると推定される。

第4回東北老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

沓澤 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.

小暮 久也
Kyuya KOGURE, M.D.

世話人
Organizers

小野寺庚午
Kogo ONODERA, M.D.
金谷 春之
Haruyuki KANAYA, M.D.
佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.
笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.
十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.
山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.
東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.
佐藤 光源
Mitsumoto SATO, M.D.
吉本 高志
Takashi YOSHIMOTO, M.D.
熊代 永
Hisashi KUMASHIRO, M.D.

(敬称略 県別五十音順)

事務局
Secretariat

東北大学医学部神経内科
Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine, Sendai

脳血管性痴呆のポジトロンCT (PET)について

Positron Emission Tomography (PET) in Cerebrovascular Dementia

秋田県立脳血管研究センター／所長

上村 和夫*

1. はじめに

最近、脳の形態学的画像診断は急速に進歩した。一方、ポジトロンCT(PET)は脳の局所機能的情報を提供する方法であり、痴呆性疾患のように脳の機能的障害が問題となる疾患では、その診

断と病態解析の有力な手段となる。痴呆性疾患の場合、ポジトロンCTは局所脳循環代謝測定とそのimagingに用いられており、アルツハイマー病の場合は頭頂・側頭域の循環代謝低下が特徴とされている¹⁾。

表 1 各種脳血管性痴呆群と対照群の大脳皮質域半球別平均脳循環代謝量

CBF (ml/100ml/min) CMRO ₂ (ml/100ml/min) OEF	正常対照群 N=12 44.1 ± 5.6 3.1 ± 0.4 0.42 ± 0.06			
CBF (ml/100ml/min) CMRO ₂ (ml/100ml/min) OEF	主幹動脈閉塞性痴呆群 N=6 閉塞側 非閉塞側		非痴呆主幹動脈閉塞群 N=11 閉塞側 非閉塞側	
	24.2 ± 5.3*	27.7 ± 6.3**	31.0 ± 6.0	37.1 ± 6.1
	2.07 ± 0.52	2.23 ± 0.41*	2.15 ± 0.44	2.65 ± 0.37
	0.47 ± 0.07	0.48 ± 0.06	0.44 ± 0.07	0.44 ± 0.05
CBF (ml/100ml/min) CMRO ₂ (ml/100ml/min) OEF	多発小梗塞性痴呆群 N=11 左半球 右半球		非痴呆多発小梗塞群 N=9 左半球 右半球	
	30.2 ± 2.2**	32.9 ± 2.3*	33.7 ± 2.4	35.5 ± 2.5
	2.17 ± 0.45*	2.31 ± 0.08*	2.55 ± 0.25	2.62 ± 0.32
	0.46 ± 0.10	0.45 ± 0.08	0.45 ± 0.06	0.45 ± 0.06
CBF (ml/100ml/min) CMRO ₂ (ml/100ml/min) OEF	視床性痴呆 N=4 左半球 右半球		非痴呆多発小梗塞群 N=9 左半球 右半球	
	33.2 ± 1.7	34.4 ± 2.7	33.7 ± 2.4	35.5 ± 2.5
	2.59 ± 0.39	2.67 ± 0.20	2.43 ± 0.27	2.52 ± 0.46
	0.45 ± 0.07	0.46 ± 0.08	0.45 ± 0.06	0.45 ± 0.06

注：各痴呆群とその対照非痴呆梗塞群に関し、*；0.01<p<0.05，**；p<0.01で有意，無印はp>0.05。

各非痴呆対照群の CBF, CMRO₂ 値は正常対照群の同半球値の間ですべて有意差あり (p<0.05~0.001)。

*Kazuo UEMURA, M.D. : Director, Research Institute for Brain and Blood Vessels - AKITA, Akita.

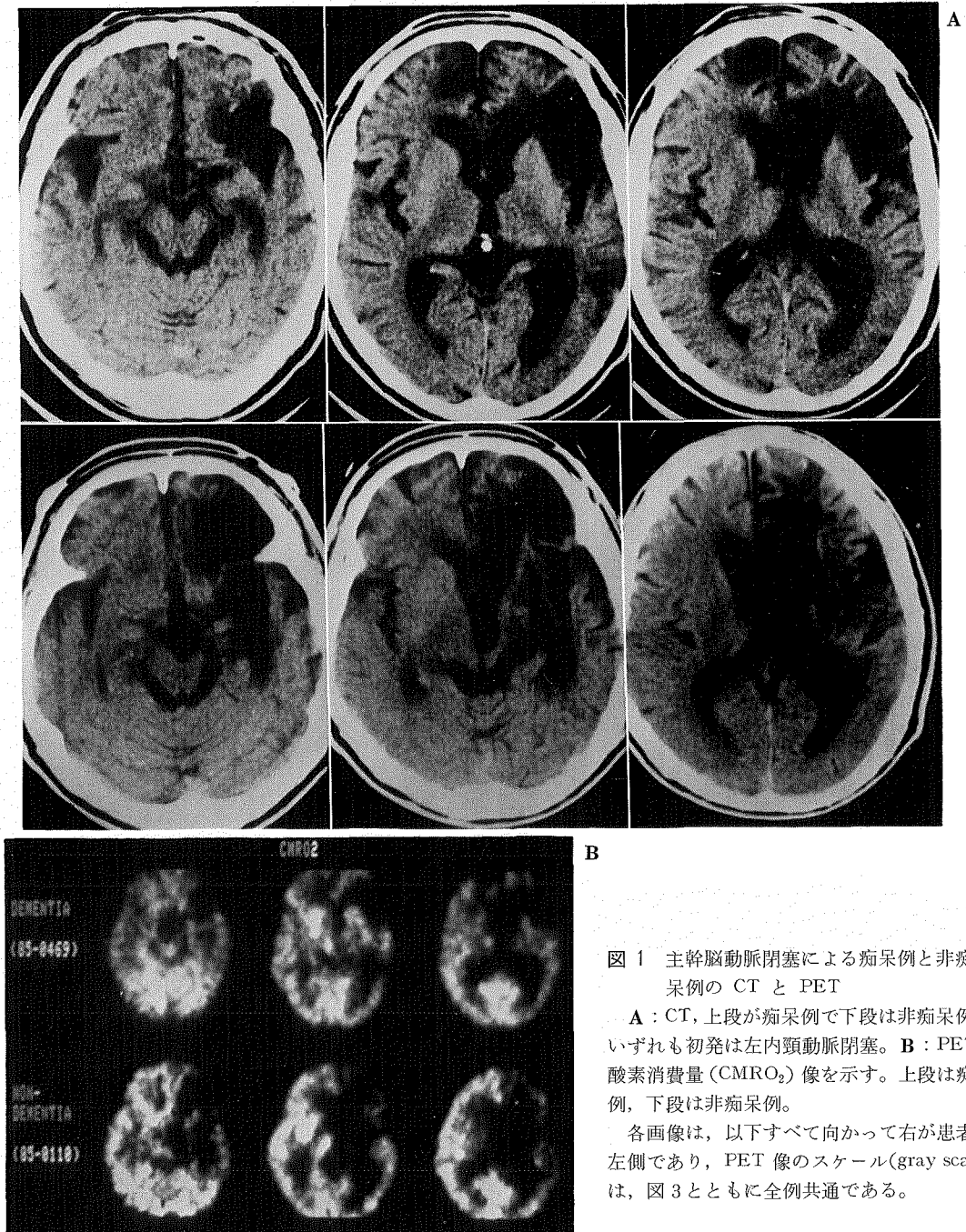


図 1 主幹脳動脈閉塞による痴呆例と非痴呆例の CT と PET

A : CT, 上段が痴呆例で下段は非痴呆例。いずれも初発は左内頸動脈閉塞。B : PET, 酸素消費量 (CMRO₂) 像を示す。上段は痴呆例, 下段は非痴呆例。

各画像は, 以下すべて向かって右が患者の左側であり, PET 像のスケール(gray scale)は, 図 3 とともに全例共通である。

以下, 脳血管性痴呆例の PET について, 自験例²⁾を中心にして述べる。

2. 各種脳血管性痴呆例のポジトロン CT

表 1 に, 各対象群とその脳循環代謝量半球別平均値を示す。痴呆群はいずれも正常高齢者より有

意に平均循環代謝量が低下している。非痴呆群と比較した場合, 主幹動脈閉塞性痴呆群と多発小梗塞痴呆 (MID) 群では, 全体として非痴呆梗塞群のそれより脳循環代謝量は低値であるが, 視床性痴呆群では, 循環代謝量ともに非痴呆群と差がない。次に, 各痴呆群での局所脳循環代謝の特徴を

述べる。

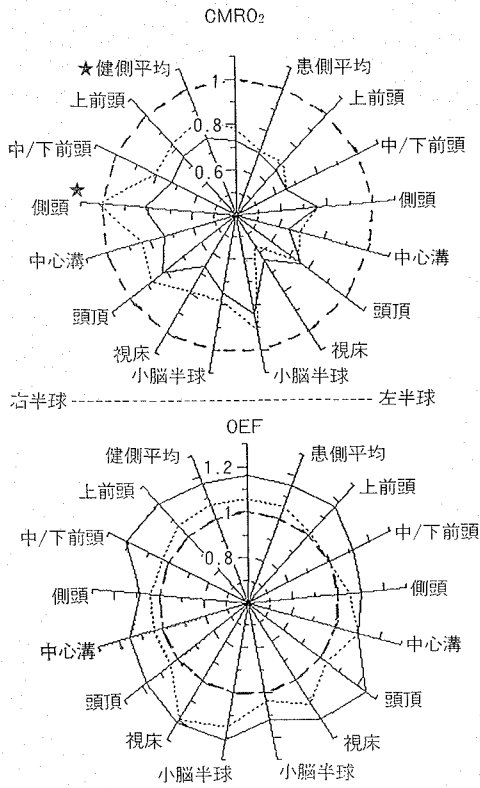
a. 主幹動脈閉塞性痴呆

図1は、左内頸動脈閉塞による広汎な梗塞例で、痴呆を示した例と非痴呆例のCTとPETである。左大脳半球のCT上の病巣はむしろ非痴呆例が著しく、前頭葉にまで及んでいる。痴呆例では左中大脳動脈域梗塞の他に右前頭葉にも梗塞が認められる。PETでは、痴呆例は非痴呆例に比べて対側半球の酸素代謝量の全般的低下を認め、特に前頭葉と側頭葉でそれが著明である。痴呆を生じた症例は、右前頭葉の梗塞が生じた頃より痴呆症状が明らかとなり、一方、非痴呆の例では右半球の循環代謝の改善とともに神経症状が改善してきた。

図2は、正常対照者の各脳局所値を1とした場合の、閉塞側と対側大脳各局所の酸素消費量(CMRO₂)と、脳酸素摂取率(OEF)の各相対値である。図のごとく、閉塞側酸素消費量は痴呆・非痴呆群ともほとんど差がないが、痴呆群では対側半球代謝の低下傾向がある。痴呆群では繰り返し塞栓が生じた例や動脈硬化の著明な例であり、なんらかの機転で障害が対側に広汎に及んだ場合に痴呆が発現すると推定される。この群の場合、推計学的有意差はないが、他の痴呆群に比べ酸素摂取率が高い傾向である。すなわち、本痴呆群では慢性的低灌流傾向にあるのではないかと推測される。

b. 多発小梗塞性痴呆 (MID 群)

本群には皮質下の多発性小梗塞を示した例と、



—: 動脈閉塞痴呆, ----: 動脈閉塞非痴呆, ---: 正常対照

図2 主幹脳動脈閉塞性痴呆群の各局所の脳酸素消費量(CMRO₂)と脳酸素摂取率(OEF)の相対値

正常対照群の値を1として表示。★: $p < 0.05$ で非痴呆梗塞群と有意差あり。

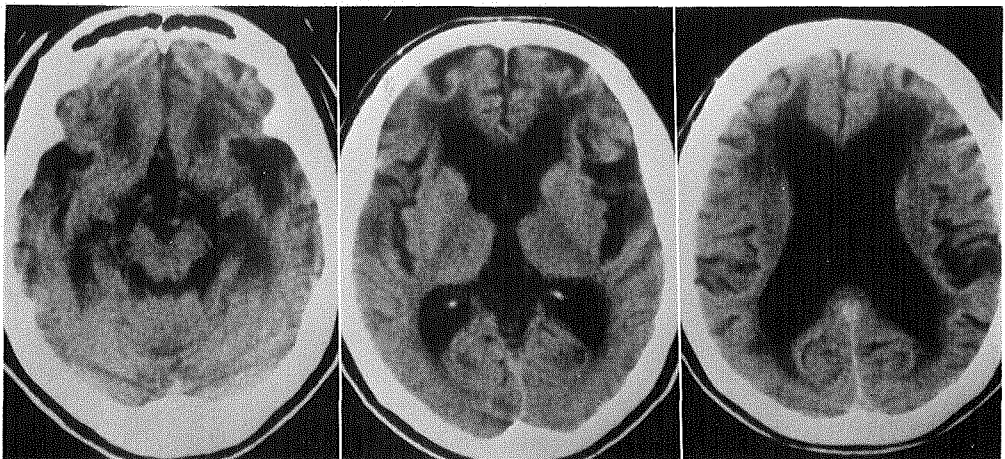


図3-A 多発小梗塞例のCT

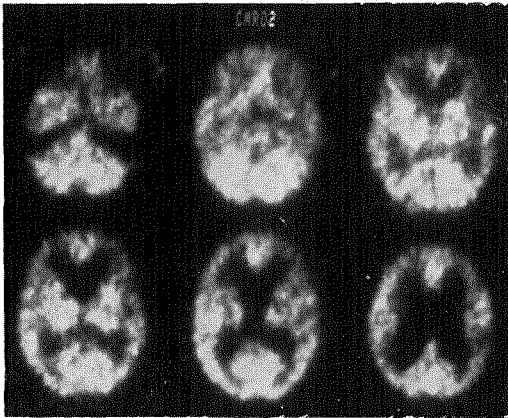


図 3-B PET 像

PET 像は脳酸素消費量 (CMRO₂) 像を示す。

CT や MRI にみる leuko-araiosis⁹⁾ を示す群を同一群として扱った。それは多くの場合、両者が混在するからである。

図 3 は、MID 例の CT と PET である。CT では前頭葉を中心とした leuko-araiosis が著明であり、右小脳の lacuna と脳萎縮所見を認める。PET では、前頭葉域で著明な、全般的な循環代謝低下があり、特に酸素代謝の低下が目立つ。

図 4 は、図 2 と同じく正常対照群の値を 1 とした場合の、MID 群および非痴呆多発小梗塞群の各局所の酸素消費量と酸素摂取率の相対値の比較である。MID 群では、左右半球ともに各領域で全般的な酸素代謝の低下がみられ、その低下は上前頭回、中下前頭回などの前頭葉と、大脳基底核で有意であった。MID では一般に前頭葉を中心とした全般的脳循環代謝低下が認められ⁴⁾、全般的脳機能低下に加え前頭葉の障害：意欲低下、無関心、感情障害などが本症の症候形成と関連していると思われる。

図 4 に示すごとく、Frackowiack ら⁵⁾ の報告と同様、本群の酸素摂取率は各領域ともに非痴呆多発小梗塞例とほとんど同値で、正常者の平均値よりはやや高いが正常範囲内である。このことは、MID 例では一般には脳血流量低下は酸素代謝低下と並行しており、低灌流状態にはなっていないことを示している。

MID では leuko-araiosis⁹⁾ と呼ばれる深部白質のびまん性病変が問題とされている。われわれが

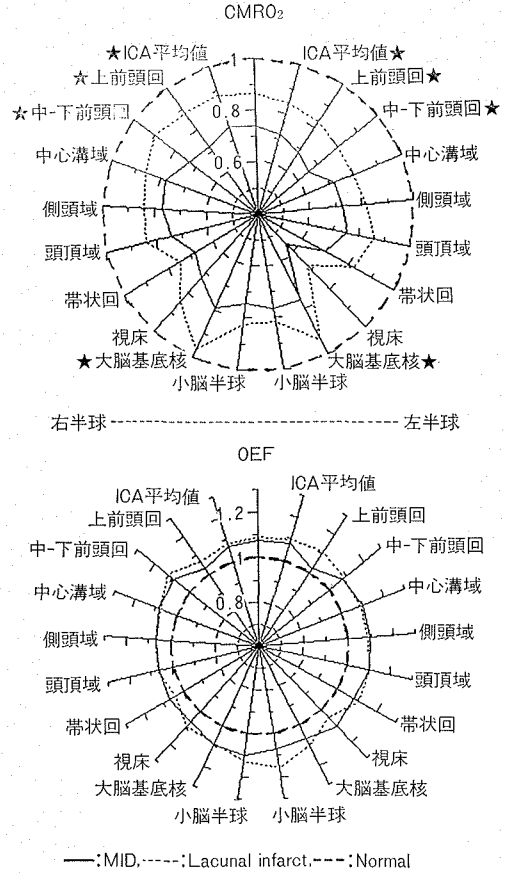


図 4 多発小梗塞性痴呆群の各局所酸素消費量 (CMRO₂) と酸素摂取率 (OEF)

正常対照群の値を 1 として表示。★： $p < 0.05$ で非痴呆梗塞群と有意差あり。

上述の群などでみた結果では、図 5 に示すように leuko-araiosis の程度と皮質域循環代謝平均値との間には有意の負の相関を認め、また、非痴呆多発小梗塞群よりも痴呆群の方が leuko-araiosis の程度が高度で、同程度の leuko-araiosis の場合は、代謝低下は痴呆群でより高度な傾向がある。一方、leuko-araiosis があっても痴呆を認めない例があることはもとより、正常老人でも CT や MRI でこれを見ることが少なくない。このように、leuko-araiosis と脳血管性痴呆発生との関連は非常に興味あることであるが、さらに検討されねばならない。

c. 視床性痴呆

海馬、視床⁹⁾、帯状回などの局在性病変により痴呆症状が生じるといわれている。

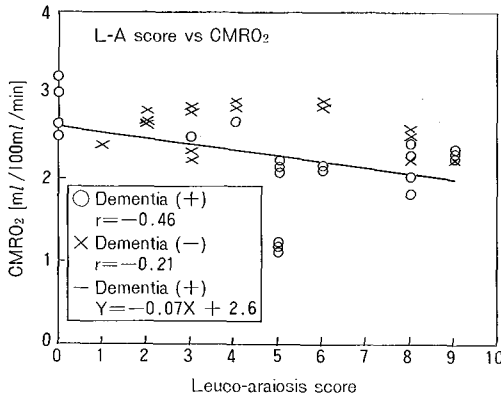


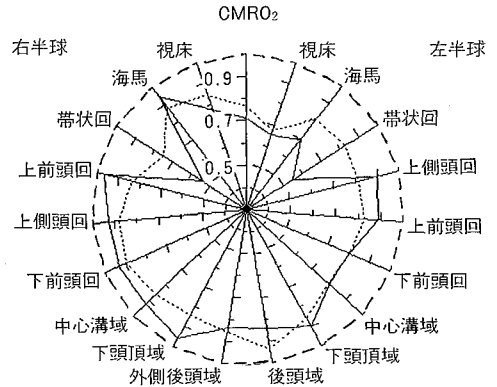
図5 Leuko-araiosis の程度と皮質域平均酸素代謝量の相関

多発小梗塞例について非痴呆例と痴呆例を加えて表示している。Leuko-araiosis が同程度の場合、痴呆例の方が非痴呆例より平均酸素代謝量が低値である。

われわれは、視床前内側部の小梗塞で著明な記憶障害などの痴呆症状を示した4例にPETを施行し、局所脳循環代謝病態を解析した⁷⁾。図6は、この4例での各局所平均値を、正常者の各値を1とした場合の相対値で示したものである。図のように視床性痴呆群の局所脳循環代謝は非痴呆小梗塞群と差がほとんどなく全体として前2群とかなり異なっている。その中で、両側帯状回と左側(有意半球)の海馬付近の酸素消費量が、非痴呆多発小梗塞例に比べ低い傾向がうかがえた。この結果は、海馬形成一乳頭体一視床前核一帯状束一海馬形成の回路; Papez 回路との関連が考えられ、局所脳循環代謝パターンは視床前内側付近の梗塞による本回路の障害を反映するものと推定され、痴呆の主要症状である記憶障害との関連で興味ある知見である。視床の他に限局性脳病変で痴呆をきたす場合がある領域としては、海馬、有意半球側頭葉 temporal stem, 乳頭体などの後大脳動脈ないし後交通動脈域の病変も上げられる⁸⁾。これらの部位は痴呆の発生と深い関係があるだろうが、そのほかに、さらに広汎な障害が加わって痴呆が発現してくると考えられる。

3. 脳血管性痴呆例での脳循環代謝低下要因

脳血管性痴呆では、特殊な場合を除いてCTやMRIにみる病巣よりも、循環代謝低下領域はは



—:Thalamic dementia, ----:Lacunar infarct, ····:Normal

図6 視床性痴呆群の各局所の(CMRO₂)と酸素摂取率(OEF)

正常対照群の値を1とした相対値で表示。

るかに広く全脳的低下が見られ、前頭葉の循環代謝低下が通常もっとも著明である。

脳血管性例では、最初に示した内頸動脈主幹部閉塞例のような場合には、動脈閉塞による灌流圧低下が循環代謝低下の主因であると考えられ、少なくともその初期には脳酸素摂取率の有意な亢進が生じるだろう。一方、多発小梗塞性痴呆の場合には動脈系の障害が主幹部閉塞の場合ほど著しくないと推定されるが、CTやMRIで異常の認められない皮質域の循環代謝も著明に低下する。この場合は、皮質下の多発小梗塞やleuko-araiosisなどによる皮質と皮質下核群間などの離断のため、皮質などの全般的な作動低下の結果、広汎な循環代謝が低下する機序が重要であると推定される。前に述べた、leuko-araiosisと皮質域循環代謝量の有意な相関はこれを支持していると考えられ、また、脳動脈主幹部閉塞による痴呆発現にもこの機序は関与するであろう。

4. おわりに

以上のように、PETではCTやMRIにみる病変部位よりはるかに広汎な局所脳循環代謝異常が認められ、脳血管性痴呆の病態の解析に大いに役立てられるが、その結果は本症の治療や予防にも生かされるであろう。

本稿では、脳血管性痴呆患者の安静時の静的な意味での局所脳循環代謝病態について述べたが、

最近の PET 研究によれば, 各種の神経学的ないし神経心理学的負荷に対する脳組織の反応も見る事が可能となり⁹⁾, 動的に脳の作動状態が捉えられるようになった。このような賦活反応測定や神経伝達物質受容体に関する PET 測定なども活用できるようになれば, PET を用いた *in vivo* で痴呆の病態把握はさらに深いものになることであろう。

文 献

- 1) Benson ED et al: Arch Neurol 40: 711-714, 1983
- 2) 上村和夫 ほか: 厚生省痴呆疾患対策調査研究費・痴呆疾患の病態解明に関する研究・平成元年度報告書 (主任研究者: 飯塚礼二), 1989, pp 8-15
- 3) Hachinski VC et al: Arch Neurol 44: 21-23, 1987
- 4) 赫 彰郎 ほか: 脳神経 42: 435-448, 1990
- 5) Frackowiack RSJ et al: Brain 104: 753-778, 1981
- 6) 秋口一郎 ほか: 臨床神経 23: 948-955, 1983
- 7) Satoh Y et al: J Cerebral Blood Flow Metab 9 [Suppl 1]: S337, 1989
- 8) Castaigne P et al: Ann Neurol 10: 127-148, 1981
- 9) 上村和夫: 神経進歩 34: 702-713, 1990

老年期痴呆のケアについて

Care for Senile Dementia

東北福祉大学社会福祉学部社会福祉学科／教授

足利 量子*

1. はじめに

従来、痴呆は加齢現象の延長として、物忘れなど老人一般の特性とみられる傾向があり、その対策の遅れが指摘されていたが、現在は疾患として解明され、また、疫学的調査により今後の老年期痴呆の発生率の増加が予測されるにいたった。

また老年期痴呆に関しては、いままで関係者や一部地方自治体で検討されていたのみであったが、わが国でも、1986年「痴呆性老人対策推進本部」を設置し、1987年総合的な対策を内容とした報告書が出されるなど、その対応を含めた対策が本格化した。

今回は、それらの資料を用い、老年期痴呆のケアについて対策を含め検討する。

2. Cure と care について

通常、医療分野において、cure は治療、care は介護・援助を指し、治療は医学の技術的提供、ケアはその周辺部の世話を意味するとされている。表1の資料によると、care の本来の語意は、精神的苦痛などの精神状態を表し、cure は disease と patient の care の原因となるものを捉えて treatment すると説明されている。すなわち、cure 自体が疾患や患者の重荷となるものを捉えてゆくことを意味している。このことから医療領域では、cure と care は常に連動し、トータルと捉えるのが妥当と考えられる。

3. 現在の対応と対策

痴呆性老人の数は、表2、3の資料によると、

表1 出典：オックスフォード大辞典

Cure	Care
I. 1. Care, charge; spiritual charge. +1. a. Care, heed, concern, to have (take, do, etc.) no cure of (a thing): not to care for or regard it. 2. Medical or remedial treatment. +5.a. The medical treatment of a disease, or of a patient.	I. 1. a. Mental suffering, sorrow, grief, trouble. 2. Burdened state of mind arising from fear, doubt, or concern about anything; solicitude, anxiety, mental perturbation; also in pl. anxieties, solitudes. +withouten care: without doubt. +to be in care: to be troubled. anxious, concerned.
II. 治療	II. 介護, 援助

*Kazuko ASHIKAGA: Professor, Department of Social Welfare, Tohoku Fukushi University, Sendai.

表2 痴呆性老人の現在および将来の推計数（在宅）（単位：千人）

		昭和60年	65年	70年	75年	80年	85年	90年
総人口 (A)		121,048	124,225	127,565	131,192	134,247	135,823	135,938
65歳以上人口 (B)		12,468	14,818	18,009	21,338	24,196	27,103	30,642
在宅推計数 (C)		593	744	924	1,121	1,338	1,593	1,848
年齢階層 (%)	65～69歳	(8.6)	(8.2)	(8.2)	(7.6)	(6.5)	(6.0)	(6.1)
	70～74	(16.2)	(13.8)	(13.6)	(14.0)	(13.1)	(11.3)	(10.7)
	75～79	(20.6)	(19.6)	(17.2)	(17.5)	(18.4)	(17.3)	(15.3)
	80～84	(28.3)	(28.8)	(28.4)	(25.9)	(27.1)	(28.6)	(27.8)
	85～	(26.3)	(29.6)	(32.6)	(35.0)	(34.9)	(36.8)	(40.1)
出現率(%) (C/A)		(0.49)	(0.60)	(0.72)	(0.85)	(1.00)	(1.17)	(1.36)
" (%) (C/B)		(4.75)	(5.02)	(5.13)	(5.25)	(5.53)	(5.88)	(6.03)

痴呆性老人対策推進本部報告（1987）

表3 痴呆の程度

精神機能	軽度	中度	重度
記憶	最近の出来事をしばしば忘れる。古い記憶はほぼ正常	最近の出来事の記憶困難、古い記憶の部分的脱落	新しい出来事はまったく記憶できない。古い記憶の残在もわずか
見当識	軽度の見当識障害、年月日が不正確。場所、人物は大体わかる	かなりの見当識障害。年月日、時間がわからない。場所、人物が不正確	高度の失見当識。年月日、時間、場所、人物のすべてがわからない
会話	通常の日常会話はほぼ可能。複雑な内容の会話は困難	簡単な会話がかるうじて可能	簡単な会話も困難
日常生活	興味の減退。注意力減退。複雑な家事や整理が不完全	日常生活でしばしば部分的介助を要する。しばしば失禁	日常生活で全面的介助を要する。常時失禁

資料：西村 健：痴呆の評価。日本医師会雑誌 第94巻第5号（1985）。

表4 各国における主な老化研究体制

日本	東京都老人総合研究所：1972年設立，研究者数70名
米国	国立老化研究所（NIA）：1974年設立，研究者数430名
ソ連	国立老年学研究所：1958年設立，研究者数約200名
フランス	国立老年学財団（FNG）：1967年設立
英国	保健・社会保障省（DHSS）が，医学研究会議（MRC）および経済社会経済会議（ESRC）との連携で，研究を助成。
西ドイツ	青少年家庭保健省が，研究を助成。
カナダ	医学研究会議，州政府が，研究を助成。
オランダ	老化研究運営委員会（SOOM）：1982年設立

出所：健やかな新高齢期：一老化防止と高齢期の社会適応に関する調査報告一。科学技術庁資源調査会報告第97号，科学技術庁資源調査会。

急激に増加し，痴呆の程度は精神機能別に軽度・中度・重度に分けられ，精神活動および日常生活の崩壊を起こし，この症状が介護する側の対応を

困難にし，この多様な症状が対策整備のネックともなっている。

疾患については，表4，5の研究体制，研究が

表5 痴呆性老人の研究について一わが国における研究の現状一

1) 過去5年間の痴呆に関する研究論文	検 索 対 象 : 医学中央雑誌 1981.4~1986.11 登 録 総 文 献 数 : 333,092 痴呆関係文献数 : 554 (0.17%)						
	2) 年次別にみた論文の対象疾患						
	対 象 疾 患	1981	1982	1983	1984	1985	1986
痴 呆	22	13	26	56	84	17	218
老 年 期 痴 呆	6	2	9	5	27	13	62
Alzheimer	20	31	25	29	66	11	182
脳 血 管 性 痴 呆	2	10	5	6	29	5	57
皮 質 下 性 痴 呆	1			1	3	2	7
ぼ け	2	3	3	10	21	10	49
計	53	59	68	107	230	58	575

老年期痴呆：老年期痴呆，老年性痴呆，老人性痴呆，老化性痴呆。Alzheimer：老年痴呆，初老期痴呆，Alzheimer病。脳血管性痴呆：脳血管性痴呆，多発梗塞痴呆，脳動脈硬化性痴呆。皮質下性痴呆：皮質下性痴呆，Binswanger病。ぼけ：ぼけ，老人ぼけ，ぼけ老人。痴呆性老人対策推進本部報告（1987）。

表6-A：老人ホーム入所希望（昭和62年度） (%)

	総 数	本 人			家 族			
		あ り	な し	不 明	あ り	な し	不 明	
総 数	100.0(156)	3.2	78.2	18.6	16.0	76.9	7.1	
性 別	男	100.0(65)	3.1	83.1	13.8	12.3	84.6	3.1
	女	100.0(91)	3.3	74.7	22.0	18.7	71.4	9.9
程 度 別	軽 度	100.0(75)	5.3	85.3	9.3	6.7	82.7	10.7
	中 等 度	100.0(38)	2.6	73.7	23.7	15.8	78.9	5.3
	高度および非常に高度	100.0(43)	—	69.8	30.2	32.6	65.1	2.3
種 類 別	老 年 痴 呆	100.0(37)	—	67.6	32.4	27.0	70.3	2.7
	脳 血 管 性 痴 呆	100.0(49)	2.0	83.7	14.3	10.2	81.6	8.2
	そ の 他 の 痴 呆	100.0(12)	8.3	75.0	16.7	8.3	91.7	—
	不 明 の 痴 呆	100.0(58)	5.2	81.0	13.8	15.5	74.1	10.3

表6-B：病院入院希望（昭和62年度） (%)

	総 数	本 人			家 族			
		あ り	な し	不 明	あ り	な し	不 明	
総 数	100.0(156)	1.3	80.1	18.6	12.8	79.5	7.7	
性 別	男	100.0(65)	—	84.6	15.4	12.3	83.1	4.6
	女	100.0(91)	2.2	76.9	20.9	13.2	76.9	9.9
程 度 別	軽 度	100.0(75)	2.7	89.3	8.0	8.0	82.7	9.3
	中 等 度	100.0(38)	—	73.7	26.3	13.2	78.9	7.9
	高度および非常に高度	100.0(43)	—	69.8	30.2	20.9	74.4	4.7
種 類 別	老 年 痴 呆	100.0(37)	—	67.6	32.4	21.6	73.0	5.4
	脳 血 管 性 痴 呆	100.0(49)	—	85.7	14.3	4.1	87.8	8.2
	そ の 他 の 痴 呆	100.0(12)	8.3	75.0	16.7	16.7	83.3	—
	不 明 の 痴 呆	100.0(58)	1.7	84.5	13.8	13.8	75.9	10.3

表7-A：介護者の負担意識（昭和55年）

(%)

		総 数	負担あり	さほどでない	やや負担	大きな負担	無 回 答
総 数		100.0(198)	82.8	51.5	23.7	7.6	17.2
性 別	男	100.0(77)	85.7	54.5	24.7	6.5	14.3
	女	100.0(121)	81.0	49.6	23.1	8.3	19.0

表7-B：介護者の負担意識（昭和62年度）

(%)

		総 数	負担あり	さほどでない	やや負担	大きな負担	不 明	無 回 答
総 数		100.0(156)	39.1(61)	7.7(12)	18.6(29)	12.8(20)	1.3(2)	59.6(93)
性 別	男	100.0(65)	40.0(26)	7.7(5)	16.9(11)	15.4(10)	1.5(1)	58.5(38)
	女	100.0(91)	38.5(35)	7.7(7)	19.8(18)	11.0(10)	1.1(1)	60.4(55)

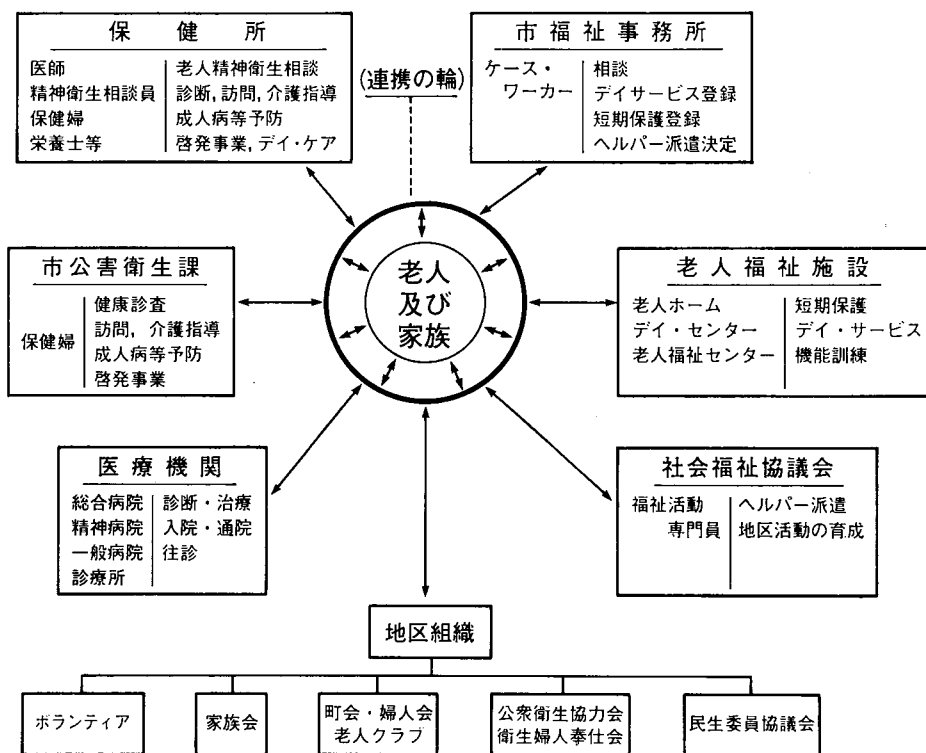


図1 松原地区における痴呆性老人などに対する在宅援助ネットワークシステム図

〔痴呆性老人対策推進本部報告（1987）〕

鋭意行われているが、アルツハイマー型痴呆については、その原因・発生のメカニズムも不明である。まず望まれるのは、治療研究の促進で、その社会的啓発が重要である。

次に、介護について述べるが、いわゆる問題行

動（記銘力、見当識、徘徊など）のレベルと、本人の環境要因もあり、介護内容も多様で現在は施設にしる、在宅にしる、対象療法的処遇にあり、疾患の調査研究と相まって、痴呆老人の日常生活維持と介護側の負担の軽減と適切なケアの確保の

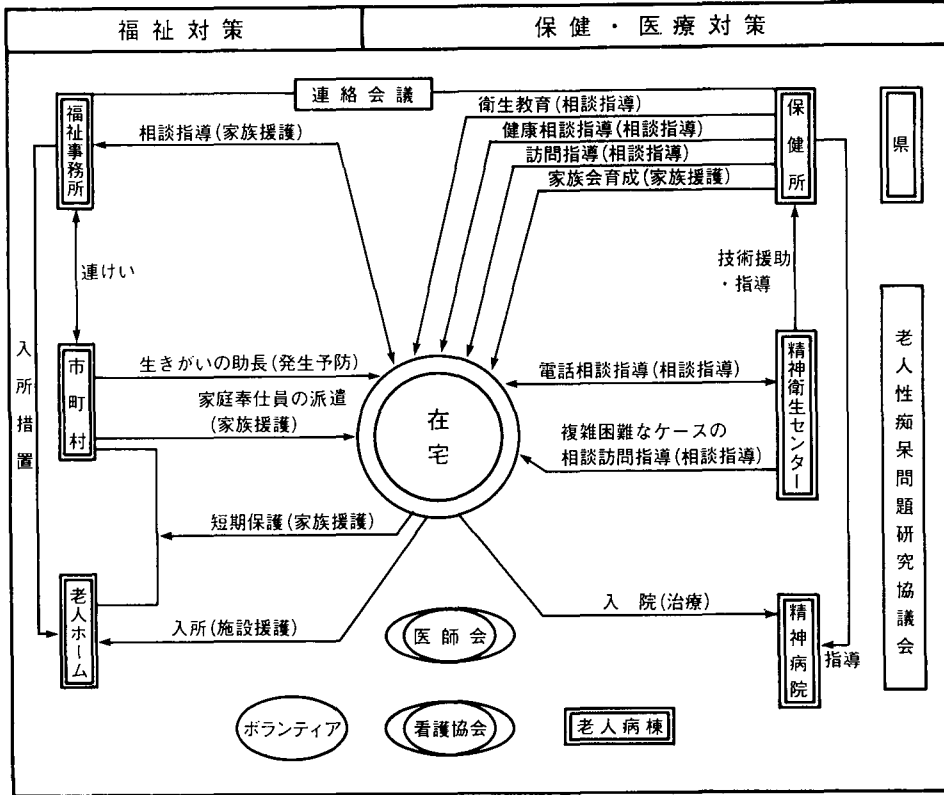


図2 広島県痴呆性老人対策の体系図〔痴呆性老人対策推進本部報告（1987）〕

表8 介護給付

	在 宅	施 設
金 銭 給 付	<ul style="list-style-type: none"> ・障害年金（1級 783,100円（年間） 2級 626,500円（年間）） ・特別障害者手当（20,900円） ・特別障害者控除（所得税-33万円） ・同居特別障害者控除（所得税-14万円） ・民間介護保険 〔生活保護法等による介護手当（37,400円）〕	
現 物 給 付	<ul style="list-style-type: none"> ・ホームヘルパー（利用料0～650円） ・デイ・サービス、ショートステイ（実費程度の負担） ・日常生活用具の給付 ・訪問看護 ・訪問指導 〔（無料）〕	<ul style="list-style-type: none"> ・特別養護老人ホーム（措置費20万円（費用徴収平均約2万円）） ・老人保健施設（施設療養費20万円程度を予定食費などの自己負担5万円程度）

痴呆性老人対策推進本部報告（1987）。

ため、介護レベルの系統性のある調査研究と教育の、社会的啓発がまたれる。

表6は、1987年の「東京都の痴呆性老人対策資料」であるが、本人および家族の意識をみると、

表9 痴呆性老人に関する税制

	所得税	住民税
扶 養 控 除	33万円	26万円
特 別 障 害 者 控 除	33万円	26万円
同居特別障害者扶養控除	14万円	8万円
計	80万円	60万円

痴呆性老人対策推進本部報告（1987）

老人ホーム、病院とも入所希望なしが約80%を占めている。

次に、表7は同出資料であるが、1980年と1987

年の介護者の負担意識の調査では、1980年は、負担あり82.8%、無回答17.2%、1987年は、負担あり39.1%、無回答59.6%で単純な分析はできないが、複雑な要因があると推測できる。

次に、対策についてであるが、わが国においては、介護必要度の高い75歳以上の後期高齢人口の急増に備え、ねたきり老人、痴呆性老人の対策として、1990年「高齢者保健福祉推進十か年戦略」をたて、マンパワーの充足や施設の整備を発表し、あわせて老人福祉法の改正を行い、地域主体の在宅支援方式を目標とする方針を出した。

図1、2のごとく大阪府の松原地区、広島県な

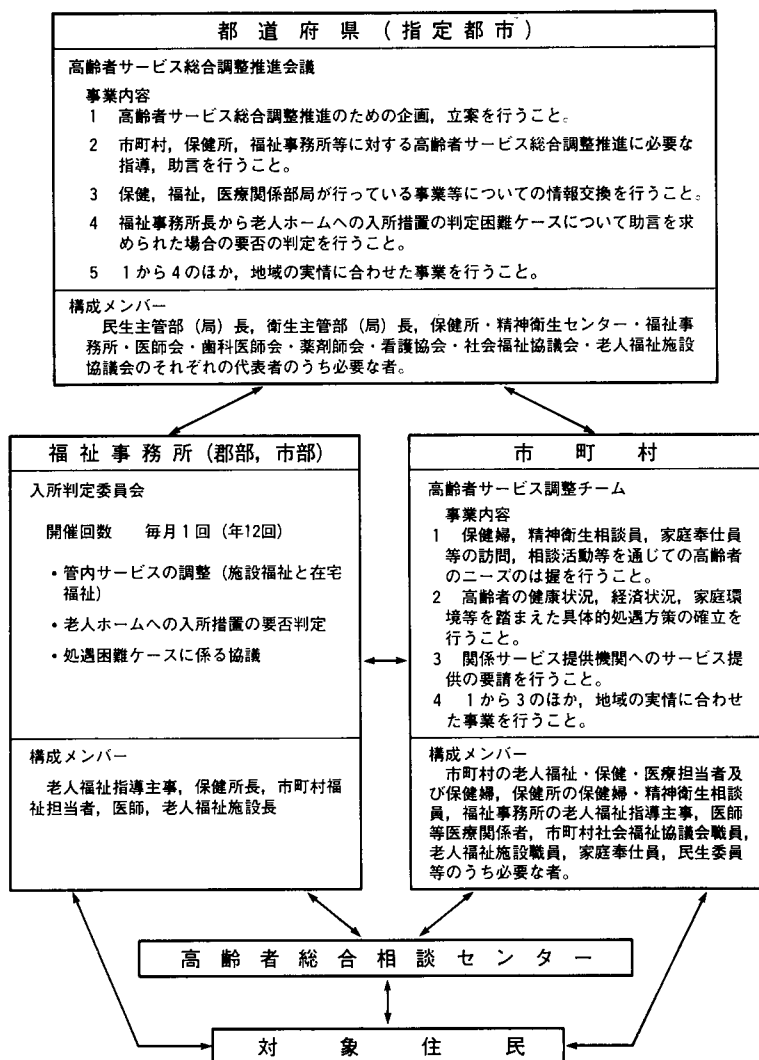


図3 高齢者サービス総合調整推進体制の概要〔痴呆性老人対策推進本部報告（1987）〕

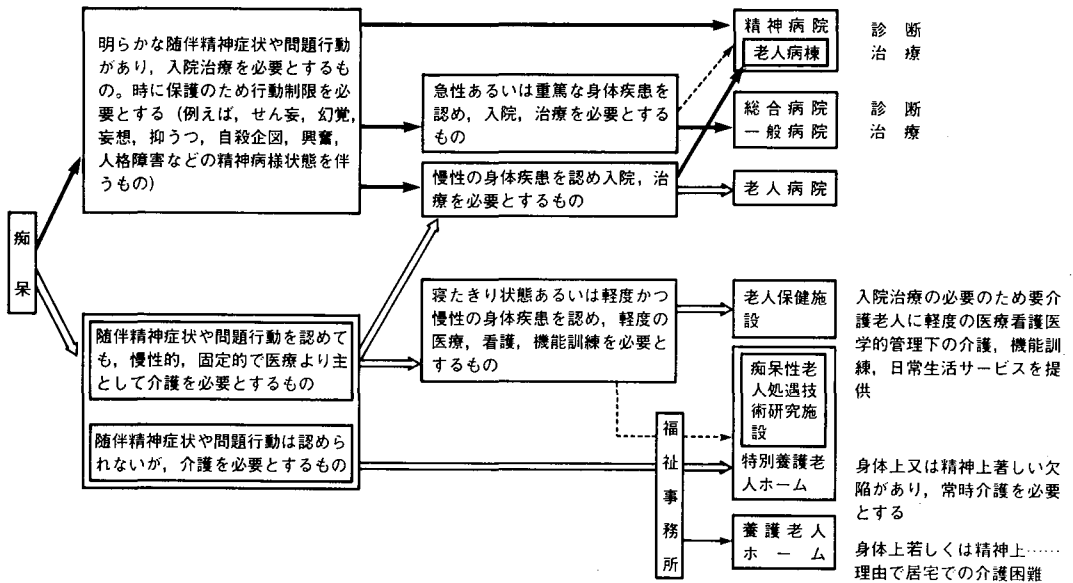


図4 痴呆性老人の施設ケアシステム(案) [痴呆性老人対策推進本部報告(1987)]

表10 問題点と課題

① 老年期痴呆に対する認識	① 老年期痴呆の予防・治療 リハビリテーションの研究開発
② 在宅・施設両面の対応の不備	② 社会的ケアシステムの研究開発
③ 保健・医療・福祉の連係	③ マンパワーの確保と教育と保障
④ マンパワーの不足	④ 地域社会の啓発(学校教育における介護と福祉教育)
⑤ 地方自治体による対応の格差	⑤ 人権擁護

ど、その他にあって、もうすでに関係者によって地域レベルの対策はたてられていた。

表8, 9は、現行の介護給付と痴呆性老人に関する税制であり、図3は、サービスの具体的内容の資料であり、図4は、痴呆性老人の施設ケアシステム(案)である。

4. 問題点と課題

表10は、老年期痴呆のケアに関し整理したものである。

まず、人間の尊厳において、老年期痴呆の予防・治療・リハビリテーションの研究開発が急務である。それとともに、体系化されたケアシステムの整備が必要である。図5は、今後の動向を示す資料である。

次は、マンパワーの確保と教育であるが、労働

社会保障制度の見直し
社会保障費の財源確保

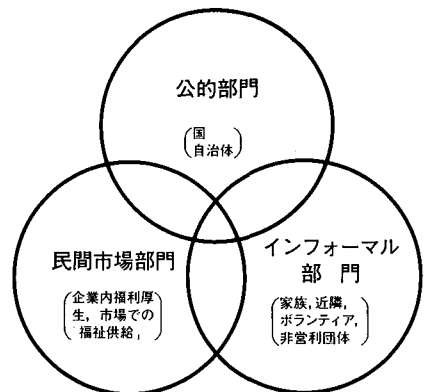


図5 これからの社会保障制度—日本型福祉国家をめざして—[社会保障論, 中央法規(1989)]

省においても働く人の介護のための、休業制度の整備をめざしているが、その間の保障も望ましい。そのような社会的コンセンサスを得るには、学校教育において、そのボランティアの芽を育てたい。文部省もかかわってくる。人権擁護の問題であるが、高齢者とくに老人性痴呆にたずさわる者は、すべてその点に留意する必要があるし、また、家族への配慮も望まれる。

ケアとは、相互性を有し、ボランティアの思想の具体化であり、ケアの本質は人間に内在するものであり、それは、そこに人間がトータルなものとして存在する「いま」なるがゆえである。

参考文献

- 1) 室伏君士：老年期痴呆の臨床的病態。老年期痴呆研究会 2：145-149, 1988
- 2) 祖父江逸郎 ほか：痴呆の治療とケアのポイント。老年期痴呆研究会 3：117-154, 1989
- 3) 足利量子：地域サービス リハビリテーション・ケースワーク看護のための臨床医学大系一。リハビリテーション医学 18：13-18, 144-145, 1988
- 4) ミルトン・メイヤロフ／田村 真・ほか訳：ケア

の本質。ゆみる出版 東京, 1987

- 5) ジョセフ・J・コスタ／中田智恵海・訳：老人虐待。海声社 東京, 1988
- 6) Suev・Saxon ほか／福井園彦・監訳：老年者のQOL プログラム—心理社会的治療法—。医歯薬出版 東京, 1990
- 7) 本多虔夫 ほか：脳卒中・神経筋疾患のマネジメント—QOL 向上のために—。医学書院 東京, 1990
- 8) 佐藤 進：世界の高齢者福祉政策—今日明日の日本をみつめて—。一粒社 東京, 1989

資料

- 1) 宮城県における老人精神保健対策のすすめ方について（建議）。宮城県精神衛生審議会, 1986
- 2) これからの痴呆性老人対策—痴呆性老人対策推進本部報告。解説・全資料—。中央法規出版 東京, 1988
- 3) 豊齢社会にむけて。仙台市高齢者健康実態調査報告, 仙台市 1988
- 4) 東京都における痴呆性高齢者対策の総合的推進について。痴呆性老人対策検討委員会, 1989

老年期痴呆と リハビリテーション医学

Senile Dementia and Rehabilitation Medicine

東京大学附属病院リハビリテーション部／教授・部長

上田 敏*

1. リハビリテーションの理念

「リハビリテーション」の語の本来の意味は、re-habilis-ation, すなわち「再び habilis (人間にふさわしい状態)にする」ことであり、なんらかの原因で人間が人間にふさわしくない状態に陥った場合に、それを再び人間にふさわしい状態に戻すことを意味する。歴史的には「身分・地位の回復」, 「破門の取消」, 「無実の罪の取消」, 「犯罪者の更生」, 「名誉回復」, 「復権」, などの意味で使

われてきており、医学で使われるようになったのは第一次大戦の頃からにすぎない。したがって、医学で使われる場合でもその本来の意味は、疾患・障害のために人間らしく生きることが困難になっている人の、「人間らしく生きる権利の回復」(「全人間的復権」)である。身体的障害をもつ患者に対して行われる種々の訓練もそれ自体がリハビリテーションなのではなく、その一手段にすぎない。したがって、老年期痴呆患者に対するリハ

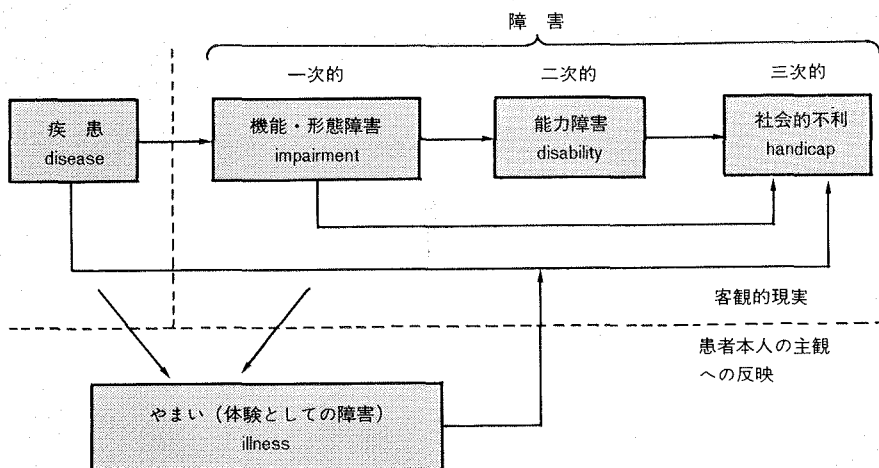


図1 疾患と障害の構造

*Satoshi UEDA, M.D. : Professor & Director, Central Rehabilitation Service, University of Tokyo Hospital, Tokyo.

表1 廃用症候群の4要素—Spencer, 1965—

1. Physical inactivity (身体的不活動)
→筋力・筋耐久性低下, 心機能低下, 全身血液量減少など
2. Physical restriction of bodily motions (身体動作の物理的制約)
→関節拘縮, 骨粗鬆症, 褥瘡など
3. Constancy of body posture in relation to gravity forces (重力に対する体位の不変)
→起立性低血圧など
4. Sensory and motor deprivation of stimuli (感覚・運動両面での刺激欠乏状態)
→知的低下, 自発性低下, 抑うつ状態など

ビリテーションも, 痴呆症状自体の改善にももちろん努力するが, 究極の目的は「痴呆をもったままでも人間らしく生きる」ことにある。

2. 疾患と障害の構造

疾患と障害とは, 図1に示すような構造をもちており, 老年期痴呆患者についてこれを見ると, 大略次のようになろう。

疾患—脳内の病変そのもの, およびそれによって表れる種々の精神症状・徴候。

機能障害—知的機能の低下, 感情の鈍麻, 意欲の低下, など。

能力障害—自立して日常生活動作(身辺処理)および社会生活を行う能力の障害。

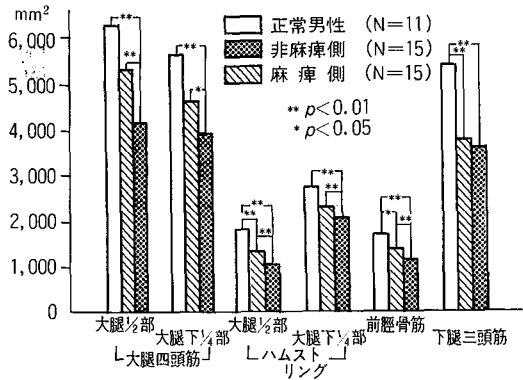


図3 正常者・片麻痺非麻痺側・麻痺側の筋断面積—CTによる測定(男・右片麻痺)

社会的不利—失職, 家庭内での役割の喪失, 経済的困難, 自宅で生活できなくなること, など。

体験としての障害—自信・自尊心の喪失, 絶望, 生きる意欲の一層の喪失, など。

3. 治療・ケアとリハビリテーションの総合的アプローチ

以上のような問題の構造的把握に立って, 次のような総合的な対策が必要と思われる。

疾患に対して—薬物療法, 身体的健康の増進。機能障害に対して—「廃用症候群」の予防と改善。

能力障害に対して—身辺処理の生活習慣を失わ

■ 片麻痺 72例 (♂:45, ♀:27) (56.3歳)
□ 正常対照44例 (♂:24, ♀:20) (57.3歳)

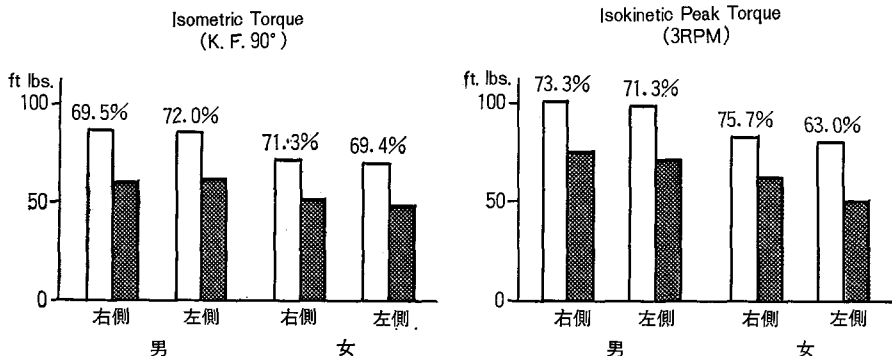


図2 Isometric Torque (K.F. 90°): 膝90°屈曲位での等尺性膝伸展トルク, Isokinetic Peak Torque (3RPM): 1分間3回転の速度で等速運動性膝伸展を行った時の最大トルク

表2 脳卒中患者における骨廃用萎縮研究の対象

脳卒中後片麻痺患者 (N=131)	
男性	81名 (57.8±11.2歳) (発症後 93±52日)
女性	50名 (56.8±11.2歳) (発症後 82±47日)
正常対照 (N=21)	
男性	11名 (56.8±8.5歳)
女性	10名 (55.6±9.2歳)

ないための働きかけ。

社会的不利に対して一できる限りの社会参加を維持するための家族への介護技術の指導。体験としての障害に対して一本人の自尊心の尊重, その前提としての家族による障害(者)の受容。

これらのうち障害への働きかけは日常的には家族を通して行われるので, 家族への説明・指導, また, 種々の社会的対応による家族の負担の軽減などにより, 家族の介護力を高めることが重要である。

4. 廃用症候群

廃用症候群 (disuse syndrome) はリハビリテーション医学ではきわめて重要であったが, 最近, 従来のリハビリテーションの運動量が廃用症候群を防ぐには不十分であることが再認識され, 新たな注目を浴びている。これは表1のような4つの要素からなっている。主なものをあげると次のようになる。

- 1) 関節拘縮: コラーゲン線維の短縮・硬化。
- 2) 筋廃用萎縮: 脳卒中片麻痺で歩行可能となったもので, 「健側」の筋力は正常者の70~80%に低下 (図2), CT でみた筋の断面積は「健側」で正常の80%, 患側では60%に低下している (図3)。

3) 骨廃用萎縮: 脳卒中の患側では, 骨粗鬆症が発症後数カ月で著明になる。長期臥床例では「健側」も著しい骨粗鬆症となる。また, 脳卒中患者の第3腰椎椎体はCTによる測定で正常にくらべ有意に骨塩量が低下しており, 男性では歩行自立度との関連性が明らかであった。また, 継時的変化をみると, 通常のリハビリテーション施行

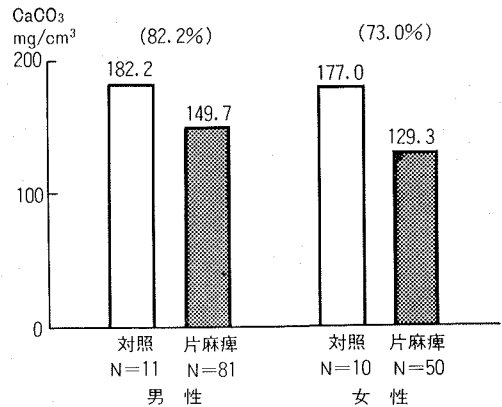


図4 脳卒中片麻痺患者における骨萎縮(第3腰椎, CaCO₃量)

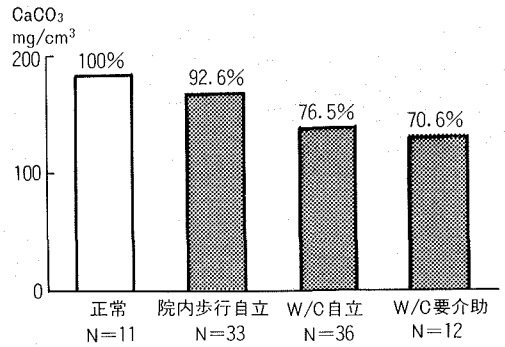


図5 脳卒中患者の歩行・移動自立レベルと骨萎縮(第3腰椎)一歩行・移動自立レベルによる差一(男性)

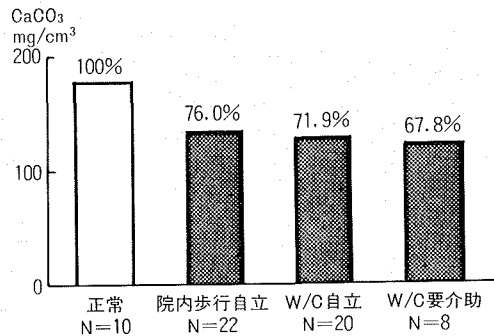


図6 脳卒中患者の歩行・移動自立レベルと骨萎縮(第3腰椎)一歩行・移動自立レベルによる差一(女性)

により, 男性院内歩行自立例では骨塩量が増加したが, 車椅子自立例では低下した。女性では院内歩行自立群で不変, 車椅子自立群で低下した (表

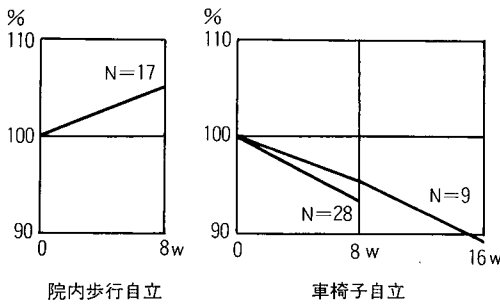


図7 片麻痺骨萎縮の継時的変化(第3腰椎)一歩行・移動自立レベルによる差(男性)

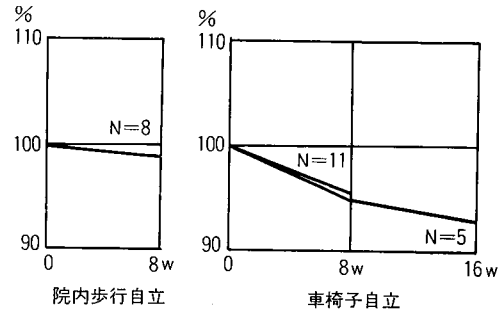


図8 片麻痺骨萎縮の継時的変化(第3腰椎)一歩行・移動自立レベルによる差(女性)

2, 図4~8)。

4) 起立性低血圧: 長期臥位により, 姿勢血圧調節機構が廃用性に弱化して起こる。老人を原因のいかに問わず1ヵ月以上臥床させていれば必発といわれる。

5) 心肺機能低下: リハビリテーションで屋外歩行が自立し, 家庭または職場に復帰したものに体力が低下し易疲労性を訴えるものが少ない。脈拍数と酸素摂取量との比例関係を利用して, 脈拍100の時の酸素摂取量 $\dot{V}O_2 \cdot 100$ を測定し, これを体力の指標とすると, 脳卒中後屋外歩行自立者の $\dot{V}O_2 \cdot 100$ は正常者の70~80%に低下している(図9)。その原因を探究した結果, 1回心拍出係数(1回心拍出量/体表面積)が正常者の78%に低下していることがわかった。また, $\dot{V}O_2 \cdot 100$, 1回心拍出係数ともに40~60日間, 1日+30分の歩行訓練によってほぼ正常に回復させることを確認できた。

5. 積極的なリハビリテーション・アプローチで早期歩行・ADL自立が可能

以上に基づきわれわれは, ①リハビリテーションの早期開始, ②立上り訓練による筋力・心肺機能強化, ③装具, 特に長下肢装具の早期使用による早期歩行自立, ④歩行量増加(1日1万歩を目標)による持久力増進, ⑤実行ADLレベル向上のための早期からの働きかけ, などを試みており, 筋力, 歩行自立度, 歩行自立時期などのすべてで著明な効果を見ている。

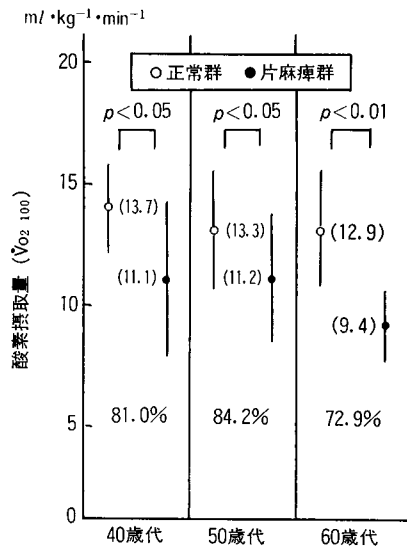


図9 片麻痺患者における心拍数100に対応する酸素摂取量($\dot{V}O_2 100$)の低下(間嶋) $n=90$ (各群とも15)。

6. 老年期痴呆患者のリハビリテーションの原則

表3 老年痴呆に対するリハビリテーションの原則

1. 身体的機能(特に体力)の維持・増進
(廃用症候群の予防←適切な運動)
2. 家族に対する指導・援助
 - 1) 疾患の本態の説明, 特に本人の罪ではないことの強調(家族による障害(者)の受容)
 - 2) 具体的介護技術(身体的, 精神的な)の指導
 - 3) 家族の負担(身体的, 経済的, 精神的)の軽減
3. デイ・ケアによる身体的・精神的刺激
4. 本人の人間性(自尊心)の尊重, それへの呼びかけ

第4回中部老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.

長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.

世話人
Organizers

安藤 一也
Kazuya ANDO, M.D.
伊藤 栄一
Eiichi ITOH, M.D.
大原健士郎
Kenshiro OHARA, M.D.
葛谷 文男
Fumio KUZUYA, M.D.
杉田虔一郎
Ken-ichiro SUGITA, M.D.
高橋 昭
Akira TAKAHASHI, M.D.
永井 肇
Hajime NAGAI, M.D.
濱中 淑彦
Toshihiko HAMANAKA, M.D.
柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.
山田 弘
Hiroshi YAMADA, M.D.
和賀 志郎
Shiro WAGA, M.D.

伊崎 公德
Kiminori ISAKI, M.D.
植村 研一
Kenichi UEMURA, M.D.
笠原 嘉
Yomishi KASAHARA, M.D.
倉知 正佳
Masayoshi KURACHI, M.D.
高久 晃
Akira TAKAKU, M.D.
鳥居 方策
Hosaku TORII, M.D.
野村 純一
Junichi NOMURA, M.D.
廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M.D.
山下 純宏
Junko YAMASHITA, M.D.
山本 纘子
Hiroko YAMAMOTO, M.D.

(敬称略 五十音順)

事務局
Secretariat

国立療養所中部病院
National Chubu Hospital, Obu

痴呆と睡眠

—睡眠ポリグラフィによる検討—

Studies on the Relationship between
Dementia and Sleep by Polysomnography

金沢大学医学部神経精神医学教室

山口 成良* 古田 寿一*
森川 恵一* 山森 正二*

1. はじめに

一般に高齢者では睡眠障害、特に不眠の訴えが多い。Karacanら¹⁾のフロリダでの1,967名を対象にした調査では、60歳代の男性の39.4%、女性の54.7%が、70歳以上で男性の44.0%、女性の54.1%が睡眠障害を訴えており、Bixlerら²⁾のロスアンゼルスでの1,006名を対象にした調査でも、不眠症 (insomnia) が加齢とともに増加しており、その中では入眠困難よりも、中途覚醒、早朝覚醒の頻度が高くなっている。教室の前田ら³⁾が行った、金沢市内の某市民大学講座を受講している高齢者236名 (男性99名、平均年齢70.1歳、女性137名、平均年齢69.4歳) に対するアンケート調査では、1週間に2日以上不眠を自覚すると訴えたものは全体で18.9%、男性で15.4%、女性で21.6%で、男性より女性に不眠愁訴が多い傾向が認められた。また、不眠の型としては中途覚醒がもっとも多かった。

高齢者に睡眠障害が多いことの要因として、Reynoldsら⁴⁾は、①眠る能力が加齢とともに減退する、②睡眠時呼吸障害や夜間ミオクロヌースの出現頻度が増加する、③睡眠相の変化、特に睡眠相の前進、④神経精神医学的疾患 (特にうつ病と

痴呆)、⑤疼痛と可動性の制限、⑥睡眠習慣の乏しさ、または陰性条件づけ、⑦裂孔ヘルニアを伴った胃食道逆流、⑧医原性因子、⑨まずい環境因子、などを挙げている。

2. 加齢による睡眠の変化

図1⁵⁾は、1日の睡眠時間、そのなかでREM睡眠、NREM睡眠が占める割合の加齢による変化を図示したものである。新生児では1日の睡眠時間が16時間あり、その約50%がREM睡眠である。乳幼児期にREM睡眠は急激に減少し、成人とほぼ同じレベル (約20%) になる。老年期には中途覚醒の増加などで夜間の睡眠時間が短縮するが、そのなかでのREM睡眠時間の割合もさらに減少していく。平沢⁶⁾によれば、60~90歳代の老人ではREM睡眠の出現率は年齢と負の相関を示すという。

睡眠経過の面から小児、若年成人、老人の特徴を図示したのが図2⁷⁾である。老人においては頻回な中途覚醒のため睡眠が分断されているが、REM睡眠の出現の周期性は認められている。林⁸⁾によれば、老年者では入眠潜時の延長を認め、各睡眠段階率の比較では、老年者は若年成人に

*Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D. (Professor), Hisakazu FURUTA, M.D., Keiichi MORIKAWA, M.D. & Shoji YAMAMORI, M.D. : Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa.

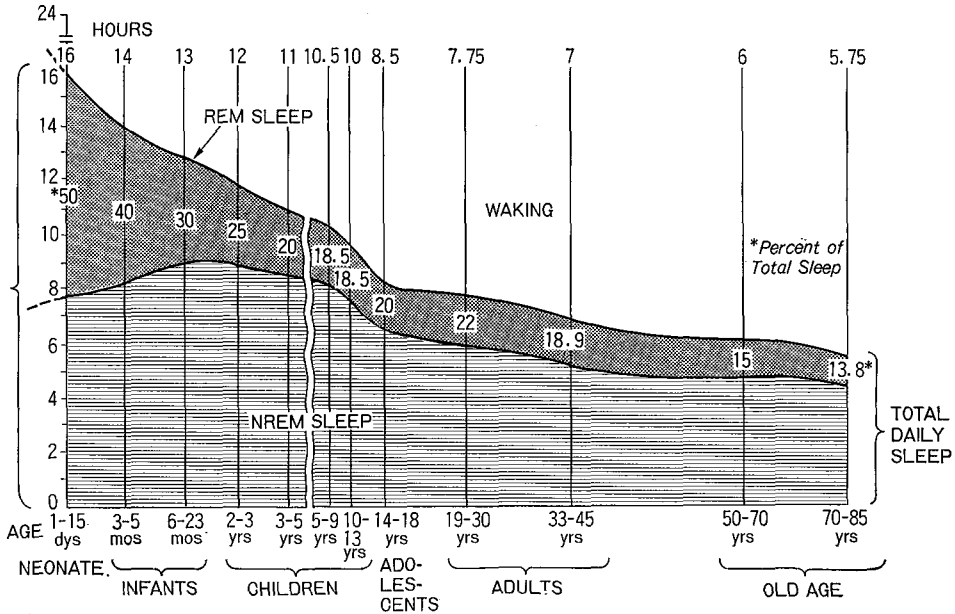


図1 1日の総睡眠時間，REM睡眠時間，REM睡眠の百分率の加齢に伴う変化 (Roffwargら⁵⁾)

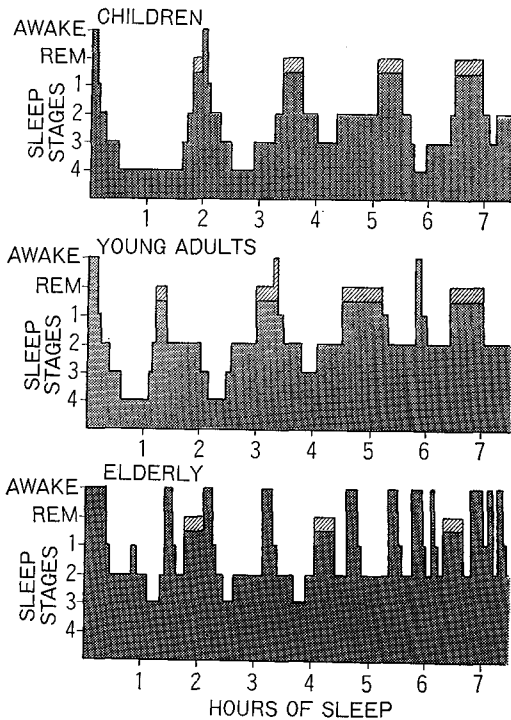


図2 睡眠周期と年齢の影響 (Kalesら⁷⁾)

REM睡眠の量は各年齢間においてわずかな変動しか示さないが，stage 4は加齢とともに減少を示し，老年では頻繁な夜間中途覚醒がみられる。

比し，中途覚醒と浅睡眠 (stage 1) の増加，REM睡眠の中等度の減少，徐波睡眠 (stage 3と4) の著減が認められる。また，睡眠前半の徐波睡眠が著減しているため，REM睡眠の出現が睡眠の前のほうへ移動している。

次に，アルツハイマー型老年痴呆 (senile dementia of the Alzheimer's type: SDAT) に伴う睡眠変化を polysomnography (PSG) にて検索した研究について，自験例⁹⁾をまじえて紹介する。

3. SDATの睡眠の特徴

Prinzら¹⁰⁾はSDATにおいて，中途覚醒の回数の増加，徐波睡眠 (% stage 3と4) とREM睡眠 (% stage REM) の減少とREM潜時の延長を指摘している。すなわちSDATでは，正常高齢者にみられる睡眠の加齢性変化をさらに増幅させた結果となっている。なおPrinzら¹⁰⁾は，SDATにおけるREM潜時の延長を，うつ病のREM潜時の短縮と対比させて論じている。

森川¹¹⁾も14名のSDAT (男性8名，女性6名；52~83歳，平均69.3歳) について研究し，在宅の正常老人18名 (男性12名，女性6名；66~82歳，平均71.3歳) との比較を行った (表1)。SDATを

表1 在宅健康老人と軽度痴呆群, 高度痴呆群の睡眠の持続に関する変数の比較 (森川¹¹⁾)

		Healthy aged n=18 Mean ± SEM	SDAT		One-way ANOVA
			Mild dementia n=7 Mean ± SEM	Severe dementia n=7 Mean ± SEM	
Sleep latency	(min)	17.8 ± 22.7	14.1 ± 7.8	13.6 ± 12.0	NS
REM latency	(min)	94.3 ± 45.4	87.4 ± 66.6	105.9 ± 40.6	NS
SPT	(min)	485.8 ± 84.1	508.5 ± 64.4	511.5 ± 94.0	NS
TST	(min)	387.9 ± 70.4	350.3 ± 112.1	353.9 ± 120.5	NS
Sleep efficiency	(%)	80.7 ± 12.2	67.8 ± 15.2	69.0 ± 17.2	NS
Awake time	(min)	97.8 ± 67.3	158.2 ± 68.8	157.6 ± 101.0	NS
No. of awake		56.5 ± 25.5	93.4 ± 59.2	37.4 ± 18.9*	p<0.05
Mean duration of awake	(min)	1.9 ± 1.3	2.8 ± 2.8	4.8 ± 3.3	NS
No. of stage changes		236.9 ± 96.9	315.3 ± 157.5	128.4 ± 49.4**	p<0.01
Mean duration of REM sleep	(min)	14.1 ± 5.9	11.4 ± 6.7	9.1 ± 2.8*	p<0.01

▲ p<0.01 : compared to healthy aged, * p<0.05 : compared to mild dementia (one-way analysis of variance followed by Ryan's t-test). ANOVA: analysis of variance, NS : not significant, SEM : standard error of the mean, SPT : sleep period time, TST : total sleep time.

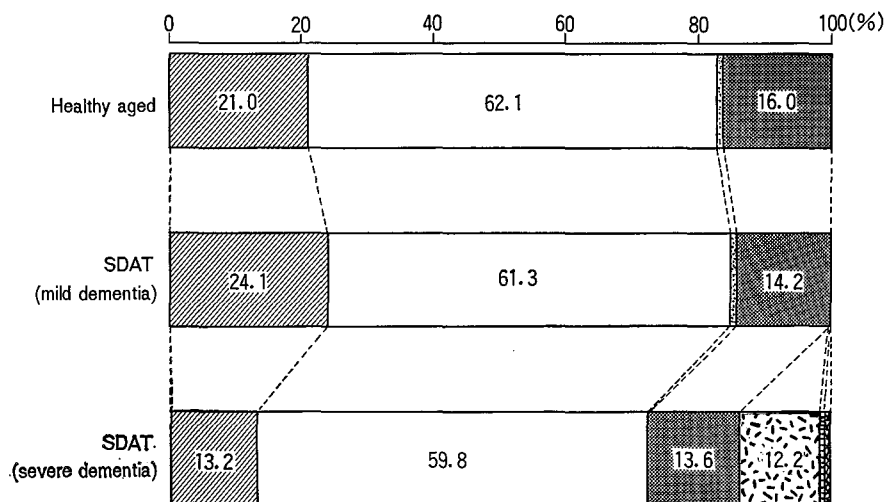


図3 在宅健康老人と軽度痴呆群, 高度痴呆群の睡眠構築に関する変数の比較 (森川¹¹⁾)

▨: stage 1, □: stage 2, ▤: stage 3+4, ▩: stage REM, ▨: stage indeterminate NREM, ≡: stage REM with tonic EMG, ⊞: stage REM with sleep spindle.

軽度痴呆群 (WAIS で IQ 60~69), 高度痴呆群 (IQ 60 未満) の2群に分けて検討したところ, SDAT群では, 2群とも睡眠効率(sleep efficiency, 表1では TST/SPTで算出)が低く, 中途覚醒時間(awake time)の増加, 中途覚醒の平均持続時間(mean duration of awake)の延長など, 睡眠持

続の悪化が認められた。徐波睡眠については高度痴呆群で出現が認められなかった。また, REM睡眠については, 痴呆が高度になるに従ってREM潜時の延長傾向, % stage REMの減少傾向(対照群16.0%, 軽度痴呆群14.2%, 高度痴呆群13.6%)が認められた(図3)。



図4 Indeterminate NREM sleep (Reynolds ら¹⁷⁾)

症例は SDAT の62歳, 女性。Stage 2 の様相を呈しているが, 睡眠紡錘波やK複合を欠如している。

SDAT の患者にみられる深い NREM 睡眠の減少について, 清水¹²⁾は, 睡眠時の大徐波の発現に関与する大脳皮質の萎縮と, これらの患者では脳内のアセチルコリンが著しく減少していること, および, 前脳基底部から大脳皮質へ投射する神経路に関係するもっとも重要な神経伝達物質の一つがアセチルコリンであることから, 前脳基底部の障害もなんらかの役割を果たしている可能性があると考えている。REM 潜時の延長に関して, Bliwise¹³⁾は, REM 潜時が短縮するとされるうつ病の仮性痴呆 (pseudodementia) との鑑別における生物学的指標 (biomarker) としての有用性を述べている。

いふならば, 以上は睡眠の量的異常であるが, 睡眠の質的異常として Bliwise¹⁴⁾は, 痴呆患者の覚醒時脳波の特徴として, α 活動の周波数の減少, 徐波の増加がみられ, そのため睡眠と覚醒の区別が著しく困難な場合もあることを指摘している。また鈴木¹⁵⁾は, 初老期・老年期痴呆の睡眠時脳波の特徴として, 頭頂部鋭波, K複合, 睡眠紡錘波および大徐波の出現に乏しく, かつ低振幅であると報告している。Reynolds ら^{16), 17)}は, このような睡眠紡錘波とK複合を欠如するために, stage 2とも断定しがたい, 睡眠段階の判定が困難な NREM 睡眠を “indeterminate” NREM sleep (図4)¹⁷⁾と呼称している。前述の森川¹¹⁾の研究では, 高度痴呆群に indeterminate NREM sleep が総睡眠時間中の12.2%に認められた。また, それ以外に, REM 睡眠に相当する睡眠段階でありながら, 筋活動の消失を伴わない stage REM with tonic EMG (0.4%) や, 脳波上に睡眠紡錘波の出現する stage REM with sleep spindle (0.8%)

といった stage REM variant¹⁸⁾が認められた。軽度痴呆群ではこのような変容した睡眠は認められなかった。

4. 睡眠時無呼吸と痴呆

睡眠時無呼吸や夜間ミオクローヌなどが老年期で増加することが知られている。睡眠時無呼吸は10秒以上持続する換気の停止が睡眠中に周期的に出現するもので, 60歳以下の場合, 睡眠の単位時間あたりの無呼吸数 (無呼吸指数) が5以上の場合に病的とされている。この基準を適用すれば, 高齢者の男性で44~67%, 女性で0~32%に病的範囲の睡眠時無呼吸を認めるといわれている (Smallwood ら¹⁹⁾)。また痴呆患者では, 正常老人よりも睡眠時無呼吸の頻度が高いという報告が多く (Reynolds ら²⁰⁾, Erkinjuntti ら²¹⁾), さらに睡眠時無呼吸の出現頻度と痴呆の重症度とは相関するとも述べている^{20), 21)}。

森川¹¹⁾の研究では, SDAT 群14名で42.9%にあたる6名 (男性4名, 女性2名) において無呼吸指数5以上の睡眠時無呼吸を認めた。これに対し, 正常対照群では18名中33.3%の6名に睡眠時無呼吸が認められた (表2)。睡眠時無呼吸には三つの型があり, 呼吸運動自体が停止する中枢型, 呼吸運動はあるが, 上気道が閉塞し換気が途絶える閉塞型, 中枢型から始まり閉塞型へ移行する混合型に分類されている。森川¹¹⁾の研究では, 正常老人では中枢型優位のものが3名, 閉塞型優位2名, 混合型優位1名であり, SDAT 群では中枢型優位5名, 閉塞型優位1名であった。SDAT 群では中枢型の割合が多く, 呼吸中枢を含めた中枢神経系の異常が無呼吸の原因として重要であること

表2 在宅健康老人と軽度痴呆群, 高度痴呆群の睡眠時無呼吸に関する変数の比較 (森川¹¹⁾)

	Healthy aged n=18 Mean ± SEM	SDAT	
		Mild dementia n=7 Mean ± SEM	Severe dementia n=7 Mean ± SEM
No. of apnea	34.7 ± 61.2	94.7 ± 95.0	21.1 ± 13.5
Apnea index	4.8 ± 8.1	16.9 ± 18.1	4.0 ± 2.8
No. of apnea & hypopnea	47.6 ± 69.8	135.4 ± 112.9	37.0 ± 21.6
Apnea & hypopnea index	6.9 ± 9.1	24.3 ± 20.6	6.8 ± 3.8
0 ≤ Apnea index < 5	12	3	5
5 ≤ Apnea index < 10	3	0	2
10 ≤ Apnea index	3	4	0

が示唆された。

このようにSDATにおける睡眠時無呼吸の病的意義は, 変容性睡眠障害²²⁾の場合と同様に, 病変が下部脳幹に及んだ結果とも考えられ, さらに, この無呼吸による夜間の低酸素血症が痴呆症状その他の器質性精神症候群 (organic mental syndromes)²³⁾ への増悪因子として働いた可能性も考えられる。

5. レシチン・フィゾスチグミン併用療法の PSG に及ぼす影響

SDAT では, Perry ら²⁴⁾の報告以来, 脳内アセチルコリン合成酵素活性が低下していることが知られている。また, Thal ら²⁵⁾の報告その他で, アセチルコリンの分解酵素阻害剤であるフィゾスチグミンとコリンの前駆物質であるレシチンの併用経口投与によって, SDAT 患者の記憶・学習能力の改善に効果があったとされている。われわれは, この2剤を併用経口投与し治療を行った患者において, これらの薬物が夜間の睡眠に及ぼす影響について検討した。

対象は, 中年あるいは初老期のSDAT 患者6名 (男性3名, 女性3名; 46~62歳, 平均54.7歳) であり, 薬物投与前の検査から病的範囲の睡眠時無呼吸や夜間ミオクロヌスおよび変容性睡眠を認めたものはあらかじめ対象から除外した。正常者6名 (男性3名, 女性3名; 53~61歳, 平均57.5歳) を対照群とした。患者群に対して1日当

たりレシチン10g およびフィゾスチグミン12mg をいずれも経口投与し, 投与前と平均22日間の投与後にポリソムノグラフィを施行した。種々の睡眠変数を算出し, 対照群と, および投与前後との比較を行った。

睡眠全般 (表3)²⁶⁾ に関しては, 患者群で治療後に総睡眠時間 (total sleep time) が増加し, 中途覚醒時間 (total awake time) が減少する傾向が認められた。徐波睡眠 (stage 3 と 4) は投与前後とも患者群で減少していた。REM 潜時に関しては患者群で延長しており, レシチン・フィゾスチグミン投与によってやや短縮する傾向がうかがわれた。睡眠障害による中途覚醒の増加に起因する影響を除外するために, 通常のREM 潜時から覚醒時間を除いた指標でも検討したが, 同様の傾向が認められ, 6例中4例で短縮がみられた。% stage REM については患者群で減少しており, レシチン・フィゾスチグミン投与後に増加 (6例中5例で増加) する傾向が認められた (表3)。REM 睡眠の相動的現象の指標であるREM 密度については投与前後で平均値に有意な変化はみられなかったが, 症例間のばらつきが少なくなっていた。また, レシチン・フィゾスチグミンが睡眠の ultradian rhythm に与える影響を検討するために, NREM-REM 周期の長さを計測し, その平均値を求め比較した。正常対照者では89.2 ± 10.7分であり, 患者群の投与前では91.4 ± 14.9分と有意差はないが, 患者群ではばらつきが大きか

表3 睡眠の持続と睡眠構築に関する変数に及ぼすレシチン・フィズスチグミン併用経口投与の影響(古田ら²⁶⁾)

	Control (n=6)	SDAT(n=6)	
		Before	After
Total sleep time (min)	439.0 ± 46.9	479.8 ± 65.1	503.2 ± 52.6
Sleep latency (min)	6.6 ± 11.2	11.5 ± 8.7	12.3 ± 11.8
REM latency (min)	73.8 ± 21.1	114.7 ± 43.9	100.3 ± 59.8
Total awake time (min)	78.5 ± 57.2	79.3 ± 38.7	53.0 ± 32.5
%stage 1	21.3 ± 6.9	20.5 ± 7.7	18.1 ± 3.2
%stage 2	49.3 ± 12.3	60.9 ± 12.8	62.8 ± 6.5
%stage 3/4	9.1 ± 11.9	5.2 ± 6.2	2.5 ± 3.4
%stage REM	20.3 ± 4.1	13.5 ± 2.6	16.7 ± 3.0

数値は mean ± SD。

った。投与後では周期が短縮する傾向(78.0±6.5分, 6例中4例で短縮)が認められ, 症例間および周期ごとの変動も少なくなった。

石東ら²⁷⁾は, 正常者を対象にして, レシチンがREM潜時を短縮し, REM睡眠の出現がリズムカルになることを報告しているが, 今回のSDATを対象にした場合でも, REM睡眠周期が安定化しており, 睡眠のultradian rhythmに関してコリン作動性のメカニズムが関与していることが示唆された。同時に施行したWechsler memory scale, 長谷川式簡易知的機能評価スケールでは, 6例中3例にレシチン・フィズスチグミン投与後軽度改善が認められ, これらの症例では投与後, NREM-REM周期の短縮が認められた。

6. おわりに

SDATの睡眠の特徴は, 加齢による睡眠の老化をさらに増強したものと見える。また, REM睡眠の減少やその変容など, 量的・質的異常が認められ, 特に痴呆症状が重篤なものほどその傾向が強い。

REM睡眠の機能的意義については明らかではないが, 新生児期・乳児期にREM睡眠が多いことから, 脳の発達・成熟になんらかの関係があると考えられている(Roffwargら)⁹⁾。また, 記憶に関する情報処理に関係しているという説もあり(Crick & Mitchison)²⁸⁾。痴呆患者で減少しているREM睡眠が治療によって増加することで知的機能が改善されるかどうか, 今後の研究が必要と

される。

文 献

- 1) Karacan I, Thornby JI, Anch M et al: Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban Florida county. *Soc Sci Med* 10: 239-244, 1976
- 2) Bixler ED, Kales A, Soldatos CR et al: Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 136: 1257-1262, 1979
- 3) 前田義樹, 古田寿一, 山口成良, 浜原昭仁: 高齢者の睡眠障害について—アンケート調査から—。いしかわ精神衛生 28: 30-35, 1987
- 4) Reynolds CF III, Hoch CC, Monk TH: Sleep and chronobiologic disturbances in late life. In *Geriatric Psychiatry* (edited by Busse EW, Blazer DG), American Psychiatric Press Washington DC, 1989
- 5) Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC: Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. The prime role of "dreaming sleep" in early life may be in the development of the central nervous system. *Science* 152: 604-619, 1966
- 6) 平沢秀人: 老人の睡眠障害。臨床精神医学 16: 961-967, 1987
- 7) Kales A, Kales JD, Humphrey FJ II: Sleep and dreams. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2nd ed (edited by Freedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ), The Williams &

- Wilkins Baltimore, 1975, pp 114-128
- 8) 林 泰 : 正常老年者の睡眠. 老年精神医学 2 : 861-869, 1985
 - 9) 山口成良 : Polysomnography による中・高齢者の睡眠障害の研究. 精神経誌 91 : 536-546, 1989
 - 10) Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV et al : Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. Neurobiol Aging 3 : 361-370, 1982
 - 11) 森川恵一 : 在宅健康老人とアルツハイマー型老年痴呆のポリソムノグラフィーによる比較研究—特に睡眠時無呼吸と知的機能について—, 十全医会誌 98 : 237-256, 1989
 - 12) 清水徹男 : 脳器質疾患に伴う睡眠障害. 精神科MOOK 21 睡眠の病態 (菱川泰夫・編), 金原出版 東京, 1988, pp 248-263
 - 13) Bliwise DL, Tinklenberg J, Yesavage JA et al : REM latency in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 25 : 320-328, 1989
 - 14) Bliwise DL : Dementia. In *Principles and Practice of Sleep Medicine* (edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC), WB Saunders Philadelphia, 1989, pp358-363
 - 15) 鈴木良雄 : 初老期, 老年期精神障害の睡眠脳波. 精神経誌 68 : 512-525, 1966
 - 16) Reynolds CF III, Kupfer DJ, Taska LS et al : Sleep of healthy seniors : a revisit. Sleep 8 : 20-29, 1985
 - 17) Reynolds CF III, Kupfer DJ : Neuropsychiatric aspects of sleep disorders. In *Textbook of Neuropsychiatry* (edited by Hales RE, Yudofsky SC), American Psychiatric Press Washington DC, 1987, pp241-256
 - 18) 数川 悟 : 脊髄小脳変性症における終夜睡眠のポリグラフの研究—Marie 失調症とOPCAの比較—. 精神経誌 84 : 135-161, 1982
 - 19) Smallwood RG, Vitiello MV, Giblin EC, Prinz PN : Sleep apnea : relationship to age, sex and Alzheimer's dementia. Sleep 6 : 16-22, 1983
 - 20) Reynolds CF III, Kupfer DJ, Taska LS et al : Sleep apnea in Alzheimer's dementia : correlation with mental deterioration. J Clin Psychiatry 46 : 257-261, 1985.
 - 21) Erkinjuntti T, Partinen M, Sulkava R et al : Sleep apnea in multiinfarct dementia and Alzheimer's disease. Sleep 10 : 419-425, 1987
 - 22) 山口成良, 佐野 譲 : 睡眠障害—その診断と治療—. 新興医学出版社 東京, 1979, pp25-26
 - 23) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition—Revised. American Psychiatric Association Washington DC, 1987 (高橋三郎・訳 : DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. 医学書院 東京, 1988)
 - 24) Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE : Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. Lancet 1 : 189, 1977
 - 25) Thal LJ, Fuld PA, Masur DM, Sharpless NS : Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease. Ann Neurol 13 : 491-496, 1983
 - 26) 古田寿一, 森川恵一, 山森正二, 山口成良 : 老年期痴呆における睡眠障害の基礎と臨床. Dementia 4 : 311-317, 1990
 - 27) 石東嘉和, 渥美義賢, 小島卓也, 高橋 良 : コリン作働性薬剤レンチンを用いたREM睡眠の研究. 精神薬療基金研究年報 16 : 139-145, 1985
 - 28) Crick F, Mitchison G : The function of dream sleep. Nature 304 : 111-114, 1983

パネルディスカッション (Panel Discussion)

百歳老人の脳をめぐって

On the Brain of Centenarians

司会 国立療養所中部病院／名誉院長 祖父江 逸 郎*

1. 百歳老人と脳

Centenarians and their Brains

愛知医科大学／学長 田 内 久**

2. 臨床機能面から

The Clinical Features and Functions of
Central Nervous System in Centenarians

名古屋市厚生院内科／部長 稲 垣 俊 明***

3. 病理形態面から

Pathomorphology of the Brain in Centenarians

愛知医科大学加齢医科学研究所／所長・第一部門／教授 佐 藤 秩 子****

*Itsuro SOBUE, M.D. : Emeritus Director, National Chubu Hospital, Nagoya.

**Hisashi TAUCHI, M.D. : President, Aichi Medical University, Aichi.

***Toshiaki INAGAKI, M.D. : Chief, Department of Internal Medicine, Nagoyashi Koseiin, Geriatric Hospital, Nagoya.

****Tsuneko SATO, M.D. : Professor & Director, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi.

〔司会(祖父江)〕 それでは、時間になりましたので、ただいまからパネルディスカッション「百歳老人の脳をめぐる」という課題を進めさせていただきますと思います。

皆さんもよくご存じのように、人生80年時代になりまして高齢化社会になったわけですが、高齢者の方たちの一つの目標に100歳という目標点ができ、実は患者さんの中にも100歳を目指して挑戦しているという方も出てきたというような時代になってきたわけです。1970年、今から20年前には100歳の方が日本全国でわずかに310名だったといわれているのですが、先日、敬老の日の少し前に発表がございまして、1990年、今年の発表では、これが実に3,298名とこの20年間で10倍になったのです。そして、男性が680名、女性が2,618名という、男女比では女性が4倍も100歳以上の方が多いということになっているのが現状です。

百歳老人の脳がどうなっているのか、百歳老人の機能がどうなっているのかということは、この高齢化社会において非常に関心の高い話題ではないかと思うので、昨年、当名古屋市で第16回日本老年学会が、今日お話いただきます田内先生が会長で開催されました。そのときに、「百歳老人の病理とその背景」という展示がございまして、非常に好評でございました。実はその内容ですが、最近発行されております『ジェロントロジー』という雑誌の10月号(2巻4号)にそのときの展示の状況が全部収録されております。

本日は、このことについて非常にご造詣の深い田内先生、それから稲垣先生、佐藤先生のお三方にお願いいたしまして、昨年の「百歳老人の病理とその背景」という展示の内容をも踏まえて、新しい観点からお三人にお話をさせていただこうという企画です。

それで、最初に、田内先生から全般的なお話として「百歳老人と脳」というお話をしていただくことになっております。田内先生は非常に有名な方でございますから、私をご紹介するまでもないのですが、簡単にご紹介させていただきます。昭和12年、名古屋医科大学をご卒業になりまして、それ以来ずっと病理のご専攻をしてこられたわけです。名古屋市立大学教授、名古屋大学医学部教

授を経られ、それから愛知医科大学教授になられ、その後、愛知医科大学学長をずっと長年やっておられます。また、愛知医科大学には加齢医学研究所がございまして、その所長もやっておられます。老年医学界の非常なご権威でございまして、先生のライフワークのお仕事に対し、中日文化賞とか、ベルツ賞とか、日本医師会医学賞とか、いろいろたくさんのお褒めをうけておられます。今日は、先生に最初にお話いただくことになっておりますので、先生よろしく願いいたします。

1. 百歳老人と脳

愛知医科大学/学長 田内 久

1. はじめに

私は、先ほど祖父江先生からもお話がありましたように、昨年の日本老年学会総会におきまして、表1のように、会長講演、シンポジウム、そ

表1 第16回日本老年学会(1989)
——誇り高き天寿をめざして——

-
- ・会長講演：老化と寿命をめぐる
 - ・シンポジウム：老年期の痴呆とその周辺
 - パネル展示：100歳老人の病理とその背景
-

して、そのほかにパネル展示といたしまして、「百歳老人の病理とその背景」をあげております。この百歳老人という言葉が適切であるかどうかは別といたしまして、100歳以上を生き延びることは、そのまま誇り高き天寿をというわけではありませんが、重要な目標の一つであろうかと思いません。このような長寿に恵まれた人の病理所見を軸といたしまして、臨床的・社会的背景を振り返ってみますとともに、一方、万物の霊長といたしまして、分化発達した脳を持った人に特徴的な病的老化といわれます老年期の痴呆についてのシンポジウムにおける討議を通じまして、生理的老化とも考えられます、いわゆる「ぼけ」の本体をつかみ、誇り高き天寿を目指すための示唆を得んといたしました。

私は、脳の老化を特に専門としてはおりませんが、古くから一般臓器組織の加齢変化の研究を読

けている者といたしまして、百歳老人とその脳をどのように考えているかという問いかけでもあろうかと存じます。百歳老人についてはいろいろと検討されていますが、病理学的検討は剖検例も少なく、十分ではありません。しかし、関係各位の大変なご協力を得まして、病理形態学の立場から百歳老人の実態をかいま見まして、今日のこのパネルの主題のお二方の講演の前座を務めさせていただきますと思います。

その前に、まず、私どもの老化についての考え方について一言触れさせていただきますと思います。

2. 生理的老化と病的老化

私は、高齢者に特徴的に見られます形態学的な所見(表2)を、古くから本質的な老化である生

表2 高齢者に特徴的にみられる形態学的変化

- | |
|---|
| 1. 生理的老化——加齢によって必然的に起こる変化
——本質的な老性変化
(実質細胞の減数による臓器組織の萎縮)
——老衰死——最長寿命 |
| 2. 病的老化——加齢により長い生活史の間に経験された病的現象の蓄積としての変化 |
| 3. 老年病性変化——高齢者であるがゆえに現れやすい変化 |

理的老化、病的老化とその他に分け、生理的老化といたしまして、現象論的に実質細胞の数の減少による臓器組織の萎縮をあげております。この細胞数の減少の程度は細胞の分化の度に比例的である点を認めています、細胞の減数であるこの生理的老化は、原則的には統発的なものではなく、あくまで内在的、原発的な変化であると考えています(図1)。このような生理的老化のみによる純粋な老衰死こそ、人の最長寿命を決めるものです

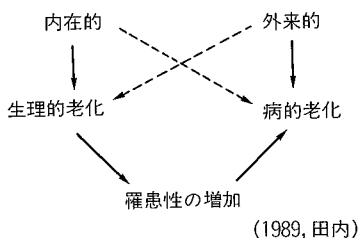


図1

が、ほとんどの人はそれ以前に病的老化ないし病変、事故などによって死亡しているのが現状です。

3. 百歳老人の病理学的特徴

ここで、私どもの大学の加齢医科学研究所の佐藤教授などの協力によりまして、百歳老人の剖検所見の特徴を100歳未満の一般高齢者のそれと比較してみました。

高齢者には、ポリパニアともいわれるように、いろいろな病変が見られていますが、超高齢者である百歳老人は、生理的老化以外の病的老化としての変化は一般に軽微なものです。高度な病的老化があれば、100歳までは生きられないというほうが適切であろうかと存じます。しかし、百歳老人でも、そのほとんどは病的老化ないしいろいろな疾患その他によって死亡していますが、百歳老人では当然生理的老化が強く、そのために予備力あるいは抵抗力も弱くなっており軽い病変によっても死亡するということでしょう。

ここではまず、百歳老人と一般の高齢者の主な死因を図2で比較していただきたいと思います。一番上が百歳老人で、あとは各年代の分、男女別々に出ています。左側は男性で、右側は女性です。高齢者の死因としての第1は、このグラフの斜線部分である肺炎ですが、これは肺や各種の反射神経などの加齢変化のほか、胸腺の萎縮に関連した免疫関連細胞の数の減少による免疫の低下などをまず考えるべきではないかと思っております。肺炎による死亡は、この図に示すように、加齢に伴い徐々に多くなり、百歳老人では最大の死因となっておりますが、病変の程度は一般に軽度です。

次に、このグラフの左から左上の点線部分で表しました悪性腫瘍も高齢者の死因としては重要ですが、80歳以上ではむしろ減少し、図3に示すように発現度もまた、主死因としての意義も加齢に伴って減少の傾向を見えています。

次に、人は血管とともに老いるともいわれていますように、高齢者での血管変化としての動脈硬化、ことに脳や心臓の血管変化は高齢者の死因として重要です。このグラフの右上の格子部分、これは脳血管障害を主死因としていますが、70歳を超えると徐々に減少の傾向を示して、百歳

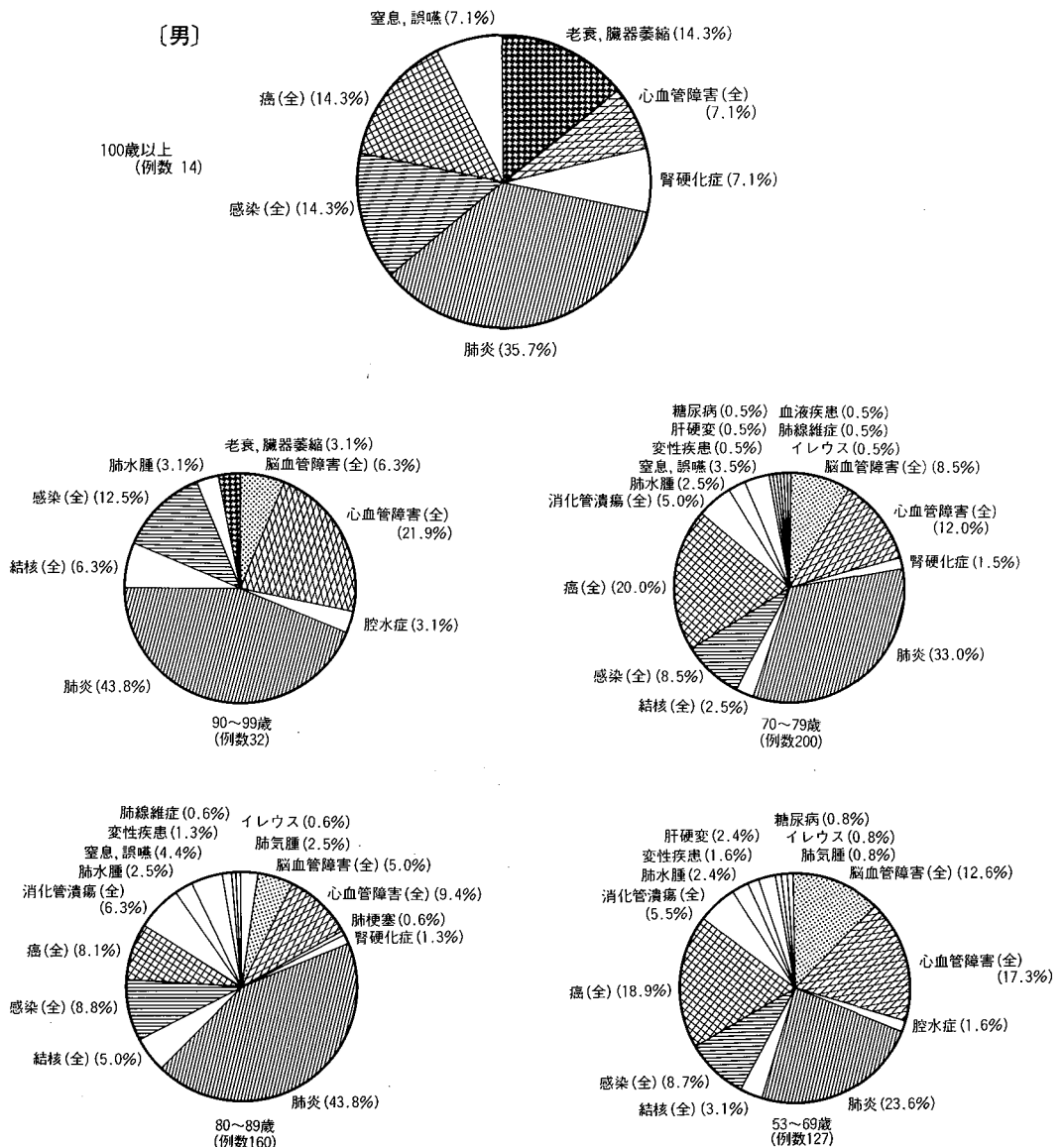




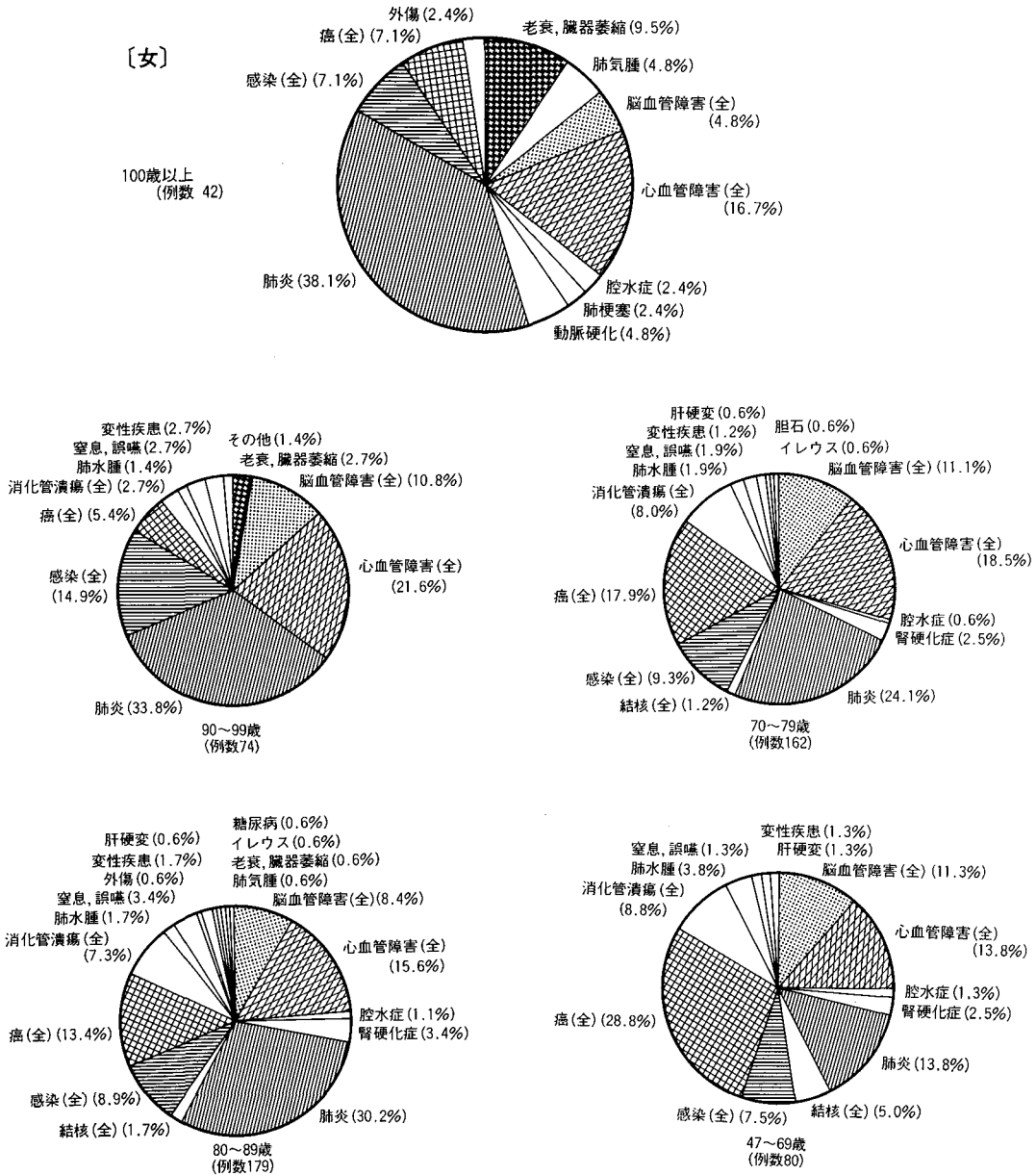
図2 百歳老人の病理所見
 剖検輯報記載の主死因についての比較
 —100歳未満の症例（名古屋市厚生院剖検例）との対比を含めて—

老人では、女性では若干残っていますが、男性ではまったく見られなくなってきます。いふなれば、脳血管障害を免れた高齢者が百歳老人の候補となるのでしょうか。

次に、このグラフの右側の  の部分、これは心筋梗塞などの心血管障害を主な死因としているものですが、80歳代で10~20%、90歳代で20%

を超してきます。百歳老人ではむしろ減少の傾向がありますが、女性では男性に比べて比較的多いようです。これらの点から、女性では動脈硬化の進みが男性に比べて緩やかであるとも考えられます。

最後に、グラフの上のほうにあります  の部分、これはずっと上の高齢者にしか見られませ



▲ 図 2

んが、老衰死です。私どものいいます本来の老衰死は、百歳老人になりますと、男性では10数%、男女を平均しても10%余りで、90歳代ではほんのわずかしが見られません。100歳に近い98~99歳に若干見られ、百歳老人に続いているようです。

以上、申し上げましたように、私どものいいま

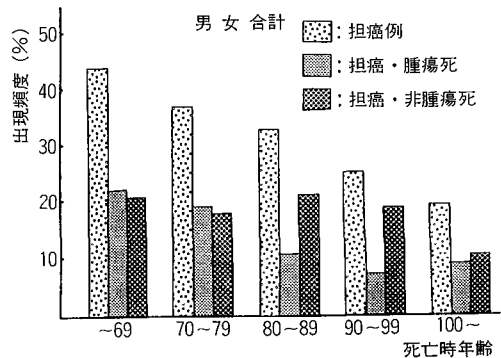


図 3 剖検例における悪性腫瘍の年齢分布 ▶

す生理的老化は、加齢に伴う連続性の変化ですが、病的老化は必ずしも連続的なものではないということが百歳老人の剖検所見からうかがわれるわけです。いずれにいたしましても、老衰以外には死因が考えられないような例はわずかでして、肺炎など感染性疾患のほかは、血管病変、ことに動脈硬化に関連した心血管障害による死亡が問題です。しかし、百歳老人の血管病変は特に強いというわけではありません。むしろ100歳未満の一般高齢者のほうが強いようでして、百歳老人では重篤な既往症の痕跡が見られないのが一つの特徴かと考えています。

4. 百歳老人の脳と精神活動

以上のように百歳老人の臓器組織では、100歳未満の一般高齢者に比べても形態学的に見まして、生理的老化以外には、病的老化や、老年病性変化が比較的軽いのが特徴のように見受けられます。

それは脳においても例外ではありません。脳の重量も一般に減少して、脳回転、特に前頭回は萎縮していますが、出血や梗塞など肉眼的な病変は少なく、たとえあっても小さいといわれています。脳に起きる生理的老化と病的老化の区別も必ずしも明確ではありませんが、私どものいいます生理的老化は、脳においても、実質細胞である神経細胞の数の減少による脳の重量の減少です。この神経細胞の数の減少は、生命維持器官の中枢である脳幹部の神経細胞では比較的軽いようですが、高等な精神活動の中枢である大脳皮質、ことに前頭回では強いといわれています。これも一般の臓器組織のところで申しましたように、中枢神経細胞においても、部位や機能による分化度の差を認めたいのです。これらの点については、脳において、特に加齢変化が問題になっています記憶と関連の深い海馬の変化を中心として、あとから佐藤教授が適切な解説をされると存じますので、ご期待いただきたいと思ひます。いずれにしましても、細胞数の減少は加齢に伴って避けられない生理的老化の姿であると考えています。

以上、いろいろ申しましたが、人の種々の臓器ではそれぞれの臓器の成熟後は加齢に伴って実質細胞の数を減少いたしますが、残った細胞の様相

表3 体細胞の加齢変化における生命維持への関連性による分類

上皮	肝細胞 膵腺上皮 腎上皮 内分泌腺上皮 胃粘膜上皮 など	子宮内膜腺上皮 卵管上皮 など
横紋筋	心筋線維 骨格筋Ⅰ型線維	骨格筋Ⅱ型線維
平滑筋	胃壁筋細胞 動脈壁筋細胞	子宮壁筋細胞
その他	造血系細胞 免疫系細胞 など	
中枢神経	小脳プルキンエ細胞 脳幹部神経細胞	大脳皮質神経細胞

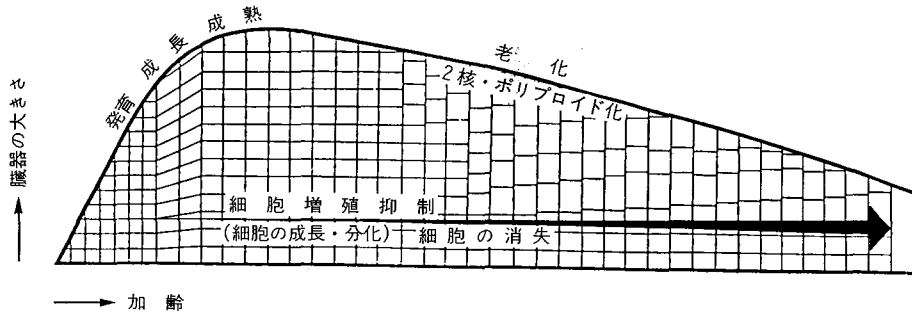
については、私どもは機能的に生命維持に関連する細胞とそうでない細胞との差を指摘してきました。表3に見られるように、左側の細胞群は前者の生命維持に関連する多くの細胞が含まれていますが、これらの残った細胞は原則的には萎縮せず、むしろ容積を増して、細胞としての機能を充進いたします。

図4は、そのような状況を示すために私どもがときどきごらんに入れております模式図です。

次に、表3の右側にあるグループの細胞は萎縮してきます。これは加齢に伴って活発な機能を営まなくなり、廃用性無為萎縮の像とも考えられます。

脳においてもこのような点は同様であると考えております。表3の下段にあるように、私はかつてプルキンエ細胞その他を前者に、前頭葉の錐体細胞を後者にあげてごらんに入れたことがあります。これらについても、あとから佐藤教授の補足的なお話があるかと存じます。

〔1〕脳の神経細胞は予備力が大きくて、日常はその10%しか働いていないともいわれておりますが、主として、それは前頭葉のような大脳皮質の細胞についてのお話のように考えたいのです。これらの細胞は、使わなければ萎縮し、突起も増えません。しかし、十分働かせて活用すれば、突起が増し、ネットワークを複雑にします。最後まで活発な精神的・知的活動をしてきた高齢者では、脳の重量減少が軽い点なども無関係ではないと思ひ



□の大きさと数は、構成実質細胞の大きさと数を模式的に示す。

図4 加齢による実質細胞数と大きさの消長模式

ます。

一方、病的老化と考えられる老年期痴呆は、ただ単なる神経細胞の数の減少のみによるものではなく、そこにはなんらかの病的老化、病的変化の見られる点は、あとのお二方のお話からもご理解いただけるかと思ひます。

いずれにいたしましても、百歳老人と脳との関連は、誇り高き天寿を目指す点においては重要な課題であろうと考えます。老性変化に個人差があるのは常識ですが、私はいま、特に科学的な資料の持ち合わせがありませんが、一般の臓器組織に比べて脳における加齢変化の個人差が大きい点を認めたいのです。これは一般の細胞と比べて、神経細胞が生物学的に機能分化の高い点にも関連しているでしょうし、また、精神的・知的活動の個人差とも関連すると思ひます。もちろん、遺伝的背景も無視できませんが、高齢化に伴う精神機能低下の個人差には、長い生活史における知的活動の影響を考えるべきではないかと思ひます。これらについては、あとに稲垣博士から詳しいお話が承れるかと存じます。

個人差に関連して、ここで男女の性差について一言触れたいと思ひます。加齢変化の男女の性差についてもいろいろと興味ある事実が報告されていますが、人の超高齢者の剖検例はほんのわずかでして、科学的な比較は無理かと思ひます。ただここでは、2～3報告されました成績と、それに対する私のほんの思ひつきにつきまして、一言述べさせていただきますと思ひます。

まず、女性の平均寿命の長い点は万国共通ですが、それは生理的老化の進みの遅い点も否定でき

ません。しかし、それよりもむしろ病的老化の進展が緩やかであるという点を考えたいと思ひます。一方、脳については、重量の加齢に伴う減少が女性では男性に比べて軽い点があげられています。それにもかかわらず、生理的老化と考えられる、いわゆる「ぼけ」が女性に早く現れる点が指摘されています。これに対して、私は生活環境の差を考えてみたいと思ひます。

女性では、前に触れましたように血管障害としての動脈硬化などの病的老化の進みも遅いようですが、これに対して、女性ホルモンの影響も当然問題になりますし、また、生活環境も考えるべきではないかと思ひます。すなわち、女性では、男性に比べて各種のストレスも少なく、精神的・知的活動も比較的低調である点などの関連も問題にしたいといえはいい過ぎでございましょうか。それは、一方では数を減少いたしまして、残った神経細胞の機能的活動も低調なために、樹状突起の発達、ネットワークの形成が男性に比べて不十分ではなかったかなど考えてみたいと思ひます。古くから、男は早く傷み、女は早くぼけるといわれているそうですが、科学的にも含蓄のある言葉かと存じます。これら男女性差の検討はいろいろな意味において人の老化を考える上に重要な示唆を与えるものかと思ひますが、傷まない、しかもぼけないような生活環境が望まれるわけです。

5. おわりに

以上、きわめて概略的に、百歳老人の一般臓器から脳にかけての変化を中心としてながめてまいりましたが、百歳老人の剖検例による検討によっ

て初めて、本来の老衰死による最長寿命に関する科学的検討がなされ得ると申し上げたいのです。しかし、百歳老人においても、その死因の多くは高度ではありませんが、病的なものによるものでして、医療の進歩、生活環境の改善などによって、最長寿命に近づくことはできようかと思えます。

一方、生理的老化の過程にも個人差を見ております点は、遺伝子による差も問題でしようが、私どもが常にいっておりますように、生活環境の変化によって、脳を含むそれぞれの臓器の成熟期における最大細胞数の獲得と、それに続く数の減少への影響を私は認めたいのでして、受精卵から始まる人の生活環境の改善によって、遺伝的に与えられたそれぞれの個体の最長寿命を完全に享受し、誇り高い天寿を全うできるような理想的環境の出現を期待いたしまして、本日のパネルの本題に対するイントロダクションといたしたいと存じます。ありがとうございました。

〔司会〕 田内先生、どうもありがとうございます。非常に明解に先生のライフワークのお仕事を中心にお話いただきましたが、特に先生は、生理的老化と病的老化の問題を非常に強調しておられました。そのためにも、「百歳老人の脳」というのを見ることは非常に大きな意義があると思えますし、また、血管とともに老いるという問題をどのように絡み合わせていったらいいのかという問題もその中に含まれるかと思えますし、最後にお話になった性差の問題というのは非常に大きな課題です。これはあとで稲垣先生と佐藤先生からお触れいただくとおと思いますが、ぜひ最後までお聞きいただいて、性差の問題は非常に大きな課題ですので、どうぞ皆さん方もお考えいただきたいと思うのです。

それでは、第二席の稲垣先生から百歳老人の問題の中で、特に臨床機能面についてお話を承りたいと思えます。稲垣先生は、老年医学に非常に情熱を燃やしておやりになっている方でして、内科を中心にしておられるわけですが、昭和50年に名古屋市立大学医部学をご卒業になり、同時に第二内科に入られて内科学の勉強をされ、そして、名古屋市厚生院へ昭和56年から移られ、現在内科方面を担当しておられます。昭和60年に名古屋市

厚生院内科部長になられ、現在までずっと、特に高齢者を中心に臨床的に観察しておられます。また、厚生省関係の多くの老年期痴呆に関連する研究班の班員としてご活躍で、多数の論文著書を出しておられます。今日は、先生に臨床的な立場から、実際に経験のあった百歳老人についてどんな機能を持っているのかということをお話いただこうと思えます。先生、どうぞよろしくお話ししたいと思います。

2. 臨床機能面から

名古屋市厚生院内科／部長 稲垣 俊明

1. はじめに

近年、社会的環境、医療の進歩により日本は世界一の長寿国となりました。しかし、その頂点に位置する100歳以上の老人（以下、百歳老人と略す）の脳の臨床・機能面からの報告はきわめて少ないのです。本研究会の趣旨が老年期痴呆研究会ですので、老人施設の百歳老人につきまして、痴呆を中心に臨床機能面より申し上げたいと思えます。

本研究の対象となりました、老人施設について簡単に紹介させていただきます。老人施設の中核は名古屋市厚生院でして、主に65歳以上の老人が入院・入所しています。附属病院250床、特別養護老人ホーム（以下、特養と略す）300床、救護施設80床の630床です。さらに附属病院は名古屋市立の3ヶ所の老人ホーム（特養100床、養護老人ホーム250床、軽費老人ホーム160床）との間で入所者の病態に応じて入・退院を可能にしております。

2. 名古屋市厚生院における検索対象

まず、臨床的に痴呆がなく、病理学的に病的老年変化を認めなかった症例を提示します(表1)。102歳の女性。現病歴および経過は92歳時に、本院の特別養護老人ホームへ入所しました。100歳まで杖歩行、以後、心疾患のため車椅子を使用し、比較的日常生活動作能力（以下、ADLと略す）は自立していました。1989年10月25日、102歳時に心不全で死亡されました。知的機能は101

表1 症例(女性, 102歳)

家族歴:	特記すべきことなし。
既往歴:	
現病歴:	独居老人のため92歳時, 本院特別養護老人ホームへ入所し, 高血圧を指摘された。日常生活動作能力(ADL)は, 92歳まで歩行自立, 100歳まで杖歩行, 以後心疾患などにより車椅子使用, 食事は自立, 用便はポータブル便器使用, 着衣・入浴は部分介助であった。102歳時心不全で死亡。
知的機能:	
100歳	FAST staging, GBS スケール正常 長谷川式痴呆テスト 14点
101歳	長谷川式痴呆テスト 16点 長谷川式痴呆テスト 6.5点 (合併症出現時)
精神心理:	精神症状はなく, 温厚で礼容は保たれ, 性格の変化がなく, 日常生活に障害がない。
DSM-III-R:	痴呆なし。

歳時の長谷川式痴呆テストが16点であり, 精神症状および日常生活に支障がなく, 温厚で礼容は保たれ, DSM-III-Rで痴呆なしの判定でした。

のちほど佐藤先生が本例につき病理学的所見を述べられますので, 詳細についてはお話しはしません。百歳老人では, 長谷川式痴呆テストで16点程度でも, 礼容が保たれ, 日常生活に支障がなけれ

表2 検索対象

例数:	12例	(男1, 女11)
年齢:	100~111歳	(平均102.3)
長谷川式痴呆テスト:	0~31.5点	(平均5.8±9.2)
Mini-Mental State:	0~29点	(平均5.8±8.9)
日常生活動作能力:	0~12点	(平均2.8±4.0)

ば, 病的老年変化のない症例が存在すると考えられます。

検索対象(表2)は, 本院およびその関連施設に入所中の百歳老人12例(男1例, 女11例)で, 年齢が100歳より111歳で平均102.3歳であり, 入所期間の平均は9年です。知的機能の評価は, 長谷川式痴呆テスト(満点が32.5点)とMini-Mental State examination(満点30点)を用いており, 両者の平均点は5.8点で類似した値を示しています。日常生活動作能力は, 歩行・歩行範囲・食事・着衣・入浴・用便の程度より算出し, 満点が15点です。百歳老人のADLは0点より12点, つまり臥床状態より, 杖歩行程度です。

検索対象例の一覧を示します(表3)。症例13の死亡例は先ほどの症例で, 例数が少ないため, 痴呆のない百歳老人として, 神経・精神症状および

表3 検索対象

	性	年齢	長谷川式	M	ADL	痴呆	原因疾患	程度
1)	女	100	0	0	0	+	AD	高 度
2)	女	100	0	0	2	+	AD	高 度
3)	女	100	0	0	0	+	AD	高 度
4)	女	100	1	1	2	+	MIX	高 度
5)	女	100	13.5	14	3	-		
6)	女	101	12.5	13	2	-		
7)	女	101	0	0	1	+	AD	高 度
8)	女	101	0	0	0	+	AD	高 度
9)	男	102	31.5	29	12	-		
10)	女	105	0	0	0	+	AD	高 度
11)	女	106	11.5	12	11	-		
12)	女	111	0	0	1	+	MIX	高 度
死亡 13)	女	102	14		6	-		

長谷川式: 長谷川式痴呆テスト, M: Mini-Mental State, ADL: 日常生活動作能力。

AD: アルツハイマー型痴呆, MIX: 混合型痴呆。

長谷川式痴呆テストの特徴についてのみ検討しております。痴呆の判定は米国の精神医学会の判定基準 DSM-III-R を用いた結果、痴呆例が 8 例でした。原因疾患として、アルツハイマー型痴呆が 6 例 (75%)、混合型が 2 例 (25%) であり、痴呆の程度は全例高度でした。

3. 百歳老人：痴呆例と非痴呆例の比較

百歳老人の痴呆の有無を検討しますと(表 4)、痴呆例は66.7%でした。痴呆例では平均年齢が102歳であり、知的機能は長谷川式痴呆テストが0.1点と有意に低く、日常生活動作能力は低い傾向がみられました。百歳老人の長谷川式痴呆テストについては、柄澤先生と長谷川先生が調査された全国在宅者の平均点が12.5点であり、この表には出ていませんが、本研究の成績が5.8点です。痴呆例が著しく平均点を下げていることを勘案して

表 4 100歳老人の痴呆と非痴呆 (N=12)

	痴 呆	非 痴 呆
例 数	8 (66.7)	4 (33.3)
年 齢	102±3.9	102±2.6
長谷川式得点	0.1±0.4**	17.3±9.6
M 得 点	0.1±0.4*	17.0±8.0
日 常 生 活 動 作 能 力	0.8±0.9	7.0±5.2

M : Mini-Mental State

(): %, **p*<0.05, ***p*<0.01

表 5 入院・入所期間

痴 呆 例 (N=8)	非 痴 呆 例 (N=4)
1~19.5年 (9.2±5.6)	6.4~15.6年 (8.4±4.7)

(平均±偏差)

表 6 出生地

痴 呆 例 (N=8)	非 痴 呆 例 (N=4)
愛 知 県 5	愛 知 県 1
岐 阜 県 1	東 京 都 1
静 岡 県 1	神 奈 川 県 1
秋 田 県 1	鳥 取 県 1

表 7 学 歴

痴 呆 例 (N=8)	非 痴 呆 例 (N=4)
尋常小学校 2	尋常小学校 2
高等小学校 1	高等小学校 1
高等女学校 2	高等女学校 0
未就学 3	未就学 1

表 8 百歳老人の痴呆出現率

報 告 者 (発表年)	例 数	出 現 率
Drietomszky (1970)	23	48.0
柄澤, 長谷川 (1975)	103	25~40
(1984)		
Goldstein (1985)	10	80.0
本 間 (1990)	138	76.1
稲 垣 (1990)	12	66.7

も、在宅と老人施設の百歳老人の知的機能では、老人施設で衰えていることが示唆されました。

入院・入所期間(表 5)を検討しますと、痴呆例では1年から19.5年で、平均9.2年であり、非痴呆例では6.4年より15.6年で、平均8.4年であり、

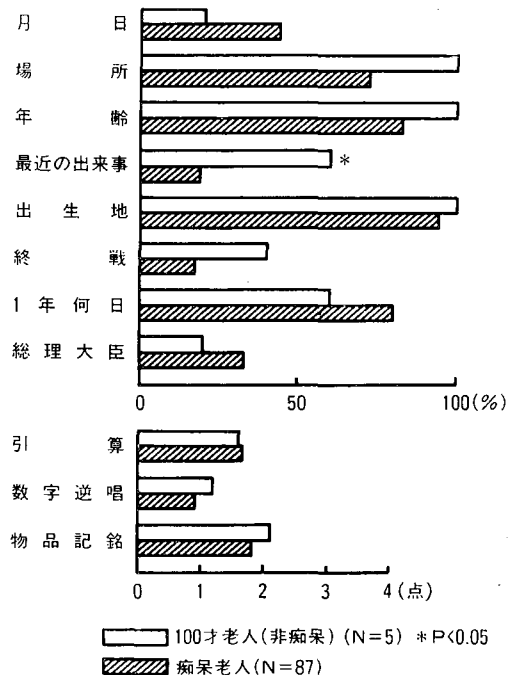


図 1 長谷川式痴呆テスト各設問の正答率

両者間に有意差はありません。

出生地(表6)を検討しますと、愛知県が高率であり、特に百歳老人が高率にみられる沖縄県の出身者は認められませんでした。

学歴(表7)を検討しますと、現在の小学校にあたる尋常小学校が2例ずつであり、中学校に該当する高等小学校が1例ずつであり、特に非痴呆で高学歴という傾向は認められませんでした。

さて、百歳老人の痴呆の出現率の報告は表8に示すごとく、本邦では柄澤先生らの全国の在宅老人の調査の成績が25~40%、本間先生の東京都の

在宅および老人施設の調査が76.1%、外国の成績が48~80%であり、およそ50~80%と考えられます。このように痴呆の出現率が異なっているのは診断基準の違いにもよりますが、百歳老人は生理的老化に病的老年変化が加わっていることが多いため、診断を複雑にしているものと考えられます。

そこで、百歳老人の生理的老化と痴呆老人の病的老化による知的機能低下の質の違いを明らかにするため、長谷川式痴呆テストを用いて検討しました(図1)。痴呆のない百歳老人の長谷川式痴呆

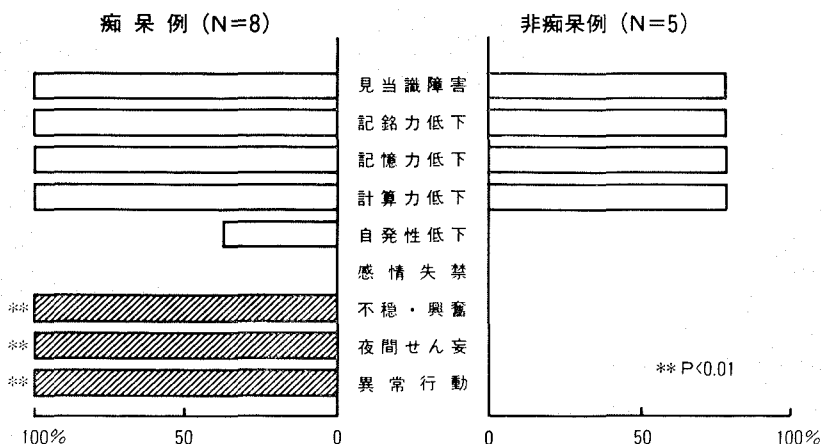


図2 精神症状

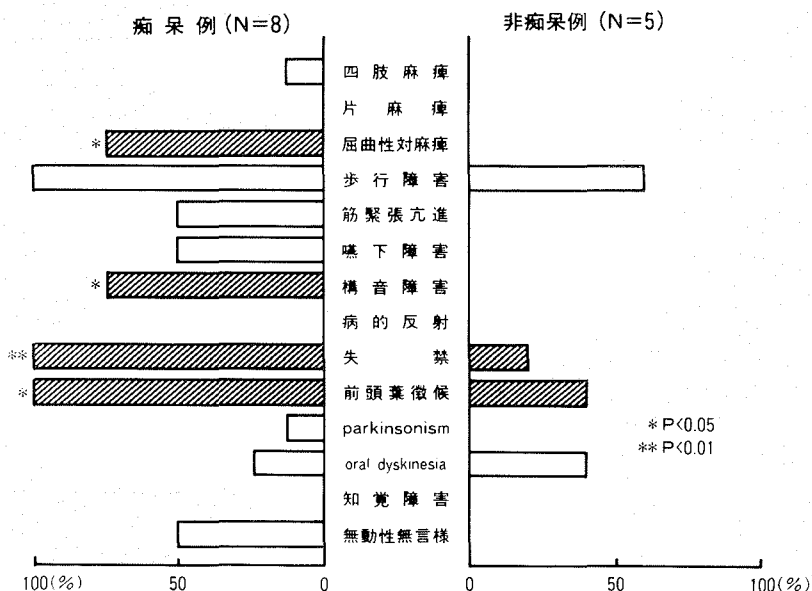


図3 神経症状

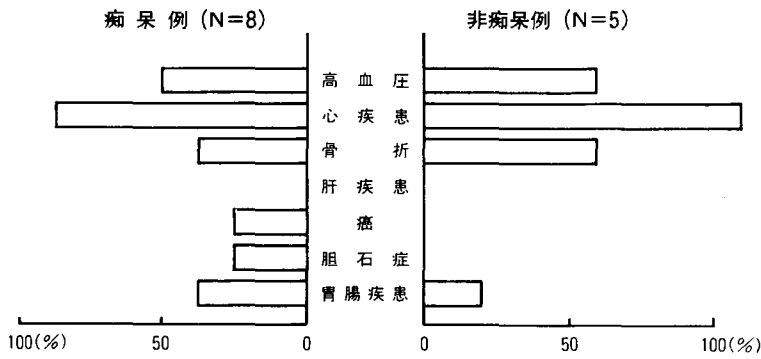


図4 合併症

テストの平均点が17.3点です。痴呆老人は年齢が100歳未満で、詳細は70～96歳、平均81.3歳であり、長谷川式痴呆テストが10点以上で平均得点が16.1点です。痴呆のない百歳老人の全員が正解であった設問は、自分のいる場所、年齢、出生地であり、痴呆老人と比較して有意に高率であったのは最近の出来事でした。一方、月日・常識問題(「1年は何日」、「総理大臣は」)の正解率は低い傾向でした。すなわち、百歳老人は自分および身近な物に対する衰えが少なく、反面社会常識に衰えが目立つことが特徴であり、柄澤・長谷川先生の

表9 加齢と長谷川式痴呆テスト

	例数	平均得点	標準偏差	有意差
60～69歳	59	22.7	10.8	NS
70～79歳	299	22.2	10.2	
80～89歳	305	17.2	10.9	p<0.01
90～99歳	79	11.6	9.9	p<0.01
100歳	12	5.8	9.2	p<0.1

NS：有意差なし

共同研究の結果と一致していました。

各症例について、診療録より全経過を通して検討しました。精神症状(図2)では、痴呆例に不穏・興奮、夜間譫妄、異常行動が全例見られました。すなわち、百歳老人では精神症状の有無が痴呆の鑑別に有用と考えられます。

神経症状(図3)では痴呆例に、屈曲性対麻痺、構音障害、失禁、前頭葉徴候が有意に高率にみられました。

合併症(図4)について検討しますと、両者に高血圧、心疾患、骨折が高率にみられましたが有意差はありません。

在宅老人と比較検討するため、柄澤先生と長谷川先生が使用されました日常生活動作能力表に準じて検討したところ(図5)、本研究では、寝たきりが50%、寝たり起きたりが33.3%、歩行の自立は8.3%であり、排泄は83.3%が全面介助でしたが、食事は41.7%が自立していて比較的衰えの少ないことが認められました。また、視力、聴力で衰えない例がそれぞれ33.3%、8.3%であり、

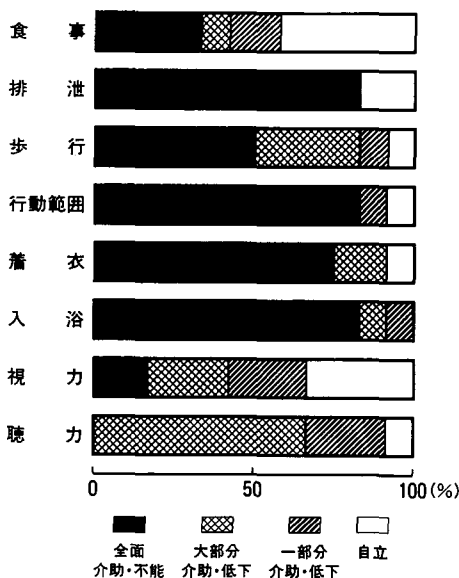


図5 百歳老人の日常生活動作能力 (N=12)

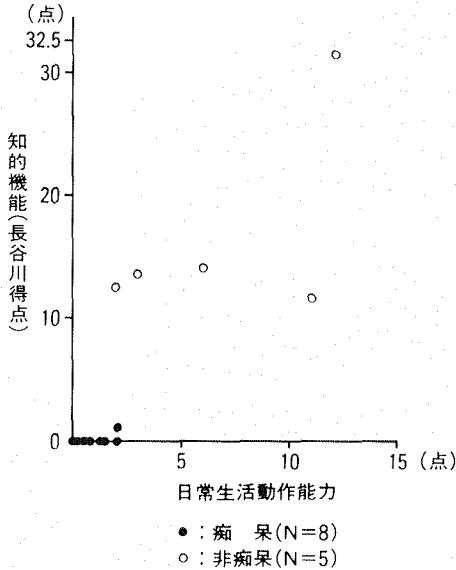


図6 知的機能と日常生活動作能力

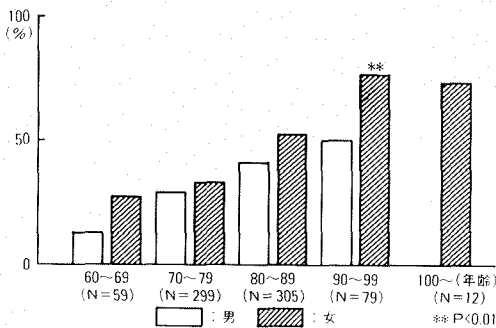


図7 痴呆の出現率

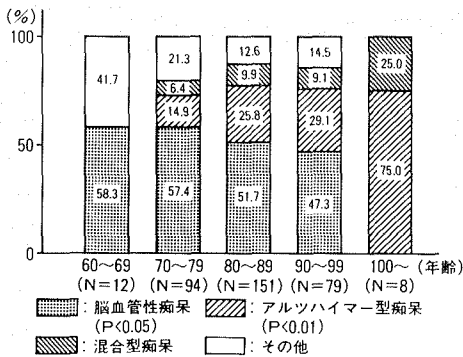


図8 痴呆の原因疾患

聴力の衰えが目立ちます。柄澤先生らの全国の在宅老人の成績と比較しますと、歩行・排泄・入浴

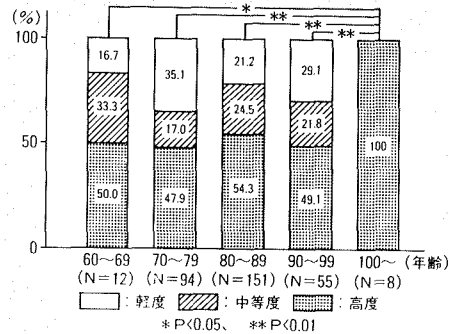


図9 痴呆の程度

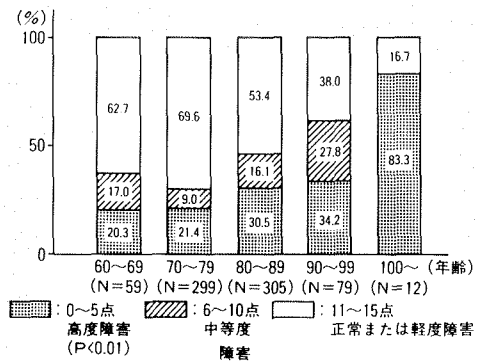


図10 日常生活動作能力

で低下を認めましたが、視力・聴力の低下は同程度でした。

知的機能と日常生活動作能力(5点以下臥床, 10点以上軽度の低下)の関係(図6)は, 痴呆例ではほぼ全例臥床で, 知的機能が低く, 一方非痴呆例では, ADLにおいて臥床例と軽度の低下例がそれぞれ2例認めました。

百歳老人が通常の高齢者の延長線上にあるのか, 特別なエリート集団であるのかについて知的機能および日常生活動作能力より検討しました(表9)。対象は, 本院および関連の老人施設の症例です。長谷川式痴呆テストの得点が, 70歳以降で加齢とともに有意に減少しました。すなわち知的機能の低下と考えられます。

そこで, 痴呆の出現率を検討しますと(図7), 加齢とともに増加し, とくに女性に高率にみられました。

痴呆の原因疾患(図8)では, アルツハイマー型痴呆の出現率が60歳代が0%, 70歳代が14.9%であり, 以後加齢とともに高率になりました。一

方、脳血管性痴呆は加齢とともに減少しました。Sayetta は、アルツハイマー型痴呆の出現率が60歳で0%であり、以後加齢とともに増加し、95歳で53.6%と報告していますが、本研究の結果はそれを支持できる所見と考えられます。

百歳老人の痴呆の程度(図9)は全例が高度であり、各年代層と比較しましても、有意に高率でした。

加齢と日常生活動作能力(図10)を検討しますと、0点より5点の高度障害は有意に増加を示しました。すなわち、加齢とともにADLが低下することを示しております。

以上、知的機能、日常生活動作能力の面より検討しますと、百歳老人は通常の老年者の延長線上にあるものと考えられます。

ここで少しまとめますと、臨床的には百歳老人の痴呆の出現率が66.7%で、原因疾患ではアルツハイマー型痴呆が75%と高率でした。痴呆のない百歳老人の特徴は、知的機能では自分および身近な物に対する認識の衰えがないことと精神症状が認められないことでした。日常生活動作能力は、寝たきり例、排泄の全面介助が多いが、その中でも食事の自立例が高率でした。加齢とともに知的機能、日常生活動作能力は低下しました。

4. 百歳老人の脳：機能面から

次に百歳老人の脳について、機能面より検討します。体性感覚誘発電位(以下、SEPと略す)は、コンピューター技術の進歩により、中枢神経

疾患の潜在性病変を検出する診断手段として、最近使用されるようになってきましたので、加齢と各頂点間潜時について検討しました。この研究は、共同研究者の野倉が主に行っており、方法は表10に示すごとく、右手首の正中神経に電気刺激を行い、第2頸椎と左の頭皮C3、いわゆる感覚野で導出しました。

そのようにして得られた波形は、図11に示すように左側が36歳の男性で、右側が106歳の女性で、いずれも痴呆はありません。頭皮C3'より2cm後方のC3'で記録された主たる陰性成分がN19、N32、N60であり、第2頸椎棘突起CS₂で記録された主たる陰性成分の一つがN13です。

痴呆のない40例(年齢は20歳代より100歳代まで)に対して、N13-N19間の頂点間潜時を検討したところ(図12)、加齢に伴い延長しました。N13-N19は主として皮質下の伝導を示していると考えられており、その部位の機能低下が示唆されます。

同様にN13-N60間の伝導時間も加齢とともに

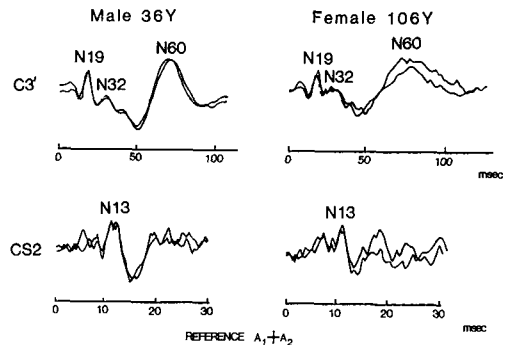


図11 Samples of SEP

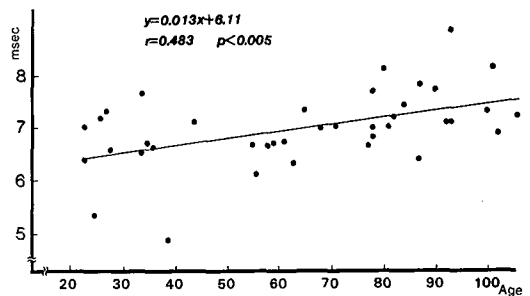


図12 Correlation between age and N13-N19 in normal subjects

表10 方法

被検者は仰臥位とし、不安の除去と安静につとめた。0.2msec square wave の電気刺激を右手首および両手首に加えた。刺激頻度は random とし、皮質で 2/sec、頸椎で 3/sec、刺激の強さは皮質誘導では運動域値 + 15%、頸椎誘導では運動域値 + 50%とし別々に記録した。

電極はC3'、C4'および第2・第7頸椎棘突起上に置いた。両者とも基準電極は両耳と連結とした。filter は皮質では 8~800Hz、頸椎では 160~3,200 Hz とした。Medelec 社 DAV62 により皮質で 256 回、頸椎で 512 回の加算を行った。連続 2 回以上の再現性を確認、N13、N19、N32、N60 の平均値を得、それらの値から頂点間潜時を計算した。

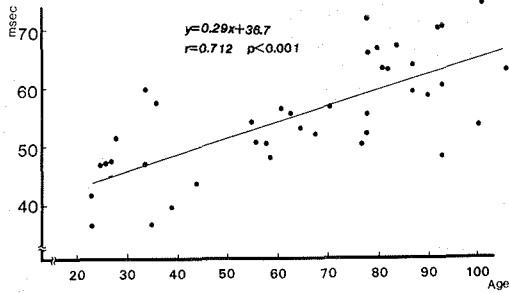


図13 Correlation between age and N13-N60 in normal subjects

延長しました(図13)。N13-N60は皮質下および皮質の伝導を示していると考えられており、それらの部位の機能低下を示唆しています。現在までこれらの波形成分の持つ意味は十分に明らかにされていませんが、加齢に伴い頂点間潜時が延長するということは、生理的な範囲で加齢により電気的または神経生化学的な神経伝達が中枢神経系内で遅延することを意味していると考えられます。以上より加齢とともに皮質下および皮質の機能は低下し、百歳老人は少なくとも生理的の老化の面については通常の老年者の延長線上にあると考えられます。

非痴呆例、痴呆例につきまして、頭部CT・脳波を提示します。症例は102歳の男性です(写真1)。100歳以後、趣味として書道を始め、最近で



写真1 102歳、男性

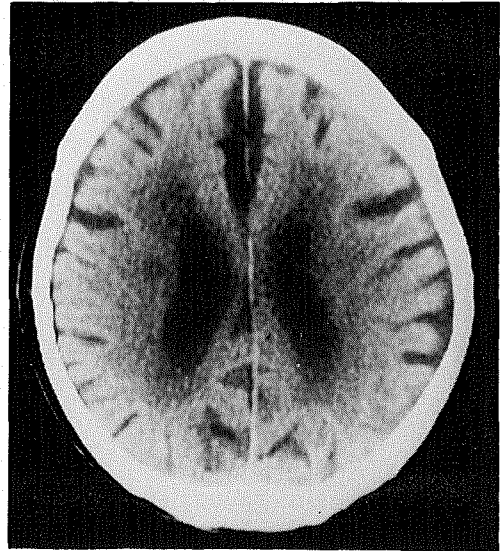


写真2 CT像

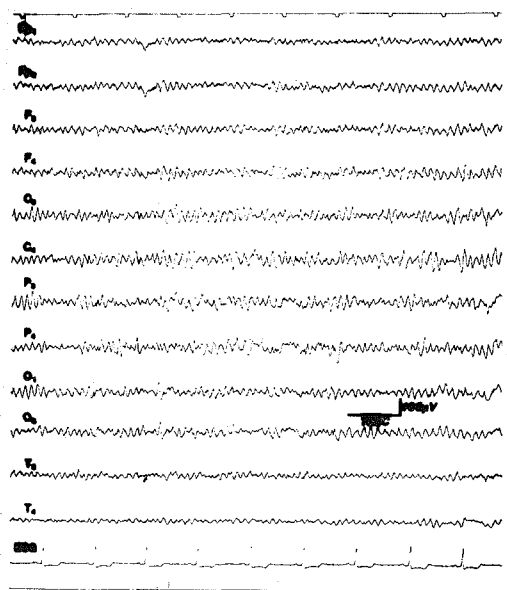


図14 脳波

は歩行が大切であると考え、リハビリ訓練室で自ら歩行訓練に励んでおり、現在は杖歩行が可能です。この方には絶えず、なにか新しいことに挑戦する精神的な若さが認められます。知的機能は長谷川式痴呆テストで31.5点であり、痴呆はありません。

本症例の頭部CT(写真2)では、右放線冠に淡い低吸収域を認めますが、PVLはみられません。

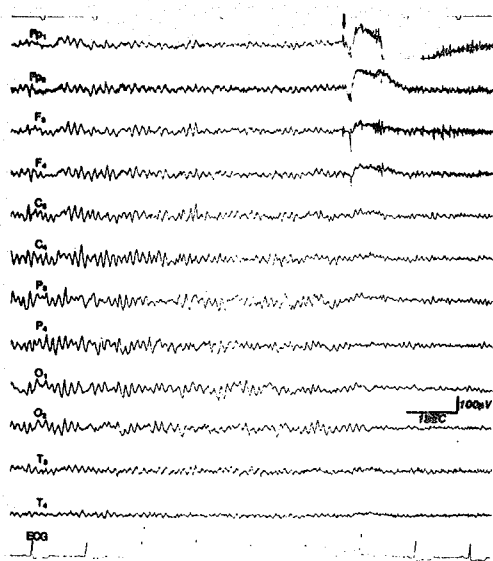


図15 脳波

脳波(図14)では8~10Hzの高振幅な α 波が広範囲にみられ、一部少量ですが、 θ 波が散入しています。

開閉眼に対する反応(図15)は良好であり、正常脳波と考えられます。

次の症例は106歳の女性(写真3)です。起立、歩行、排泄は緩慢であるが自立し、聴力は耳もとで話せば聞こえ、視力はほぼ正常であり、毎日テレビをみています。知的機能は、長谷川式痴呆テストが11.5点で、Mini-Mental Stateが12点であ

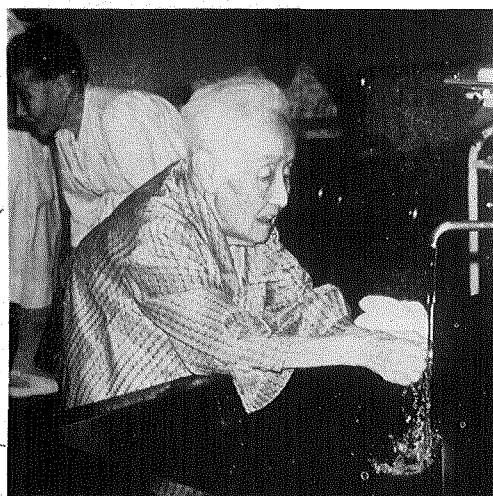


写真3 106歳、女性

り、精神症状もなく、礼容も保たれていて、痴呆はないと考えております。

頭部CTでは、右放線冠淡い低吸収域を認めますが、PVLは明らかではありません。また、側脳室、脳溝の軽度の開大および大脳縦裂の開大がみられ、大脳萎縮は軽度みられます。

脳波(図16)では、8 Hz、50~100 μ Vの比較的規則性のよい α 波が後頭部より広汎にみられ、一部6~7 Hzの θ 波を認めます。開閉眼に対する反応もよく、正常脳波と考えられます。

次の症例は101歳の女性で(写真4)、アルツハイマー型痴呆例であります。約8年前より記憶障

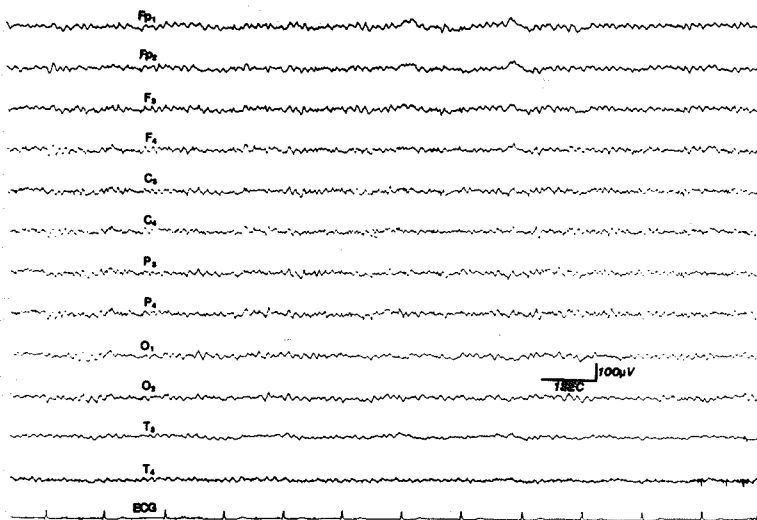


図16 脳波

害で発症し、次第に不穏、興奮、徘徊がみられ、症状は進行性の経過をたどりました。現在簡単な単語のみ発語可能で、長谷川式痴呆テストが0点であり、日常生活動作能力はすべて全面介助であります。

頭部CTでは脳室・脳溝・大脳縦裂・シルビウス裂の開大がみられ、前頭葉を中心に脳萎縮を認めます。その他、PVLと右大脳基底核に小吸収域がみられます。

脳波(図17)では、8 Hzの α 波が両側後頭部に一部みられますが、大部分は100 μ V前後 θ 波が広汎にみられ、そこに δ 波が散在し左右差はみら

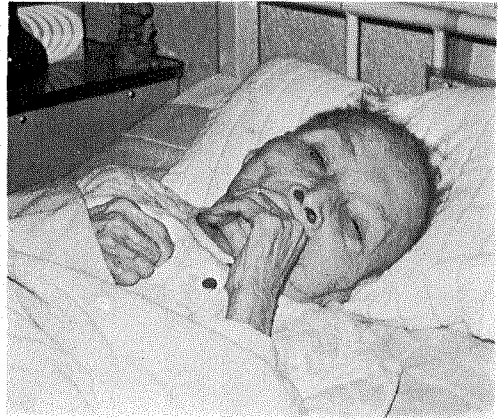


写真4 101歳、女性

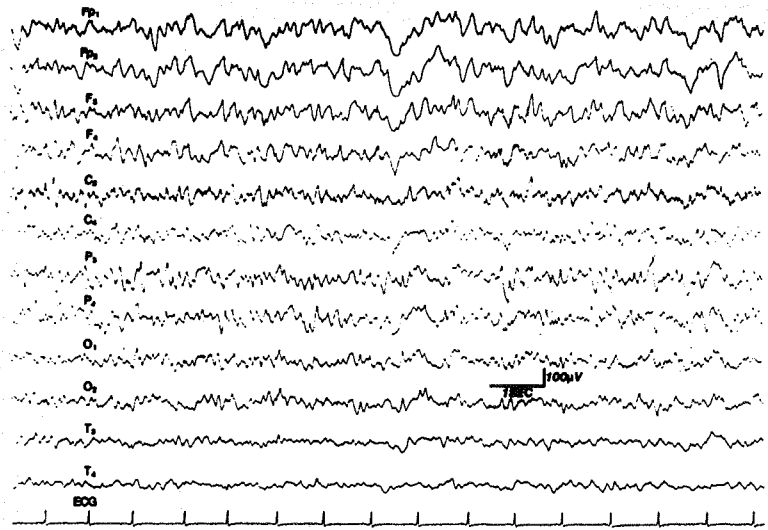


図17 脳波



写真5 111歳、女性

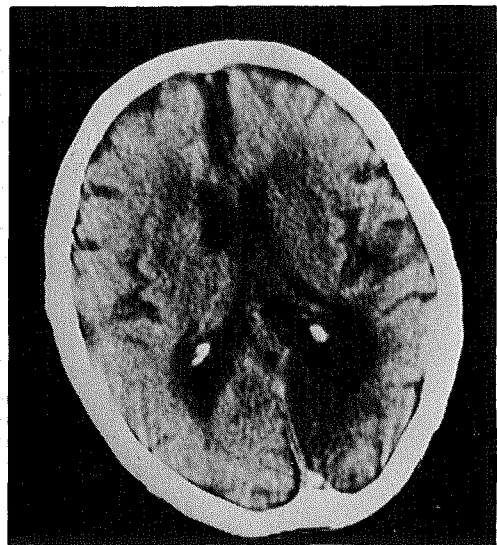


写真6 CT像

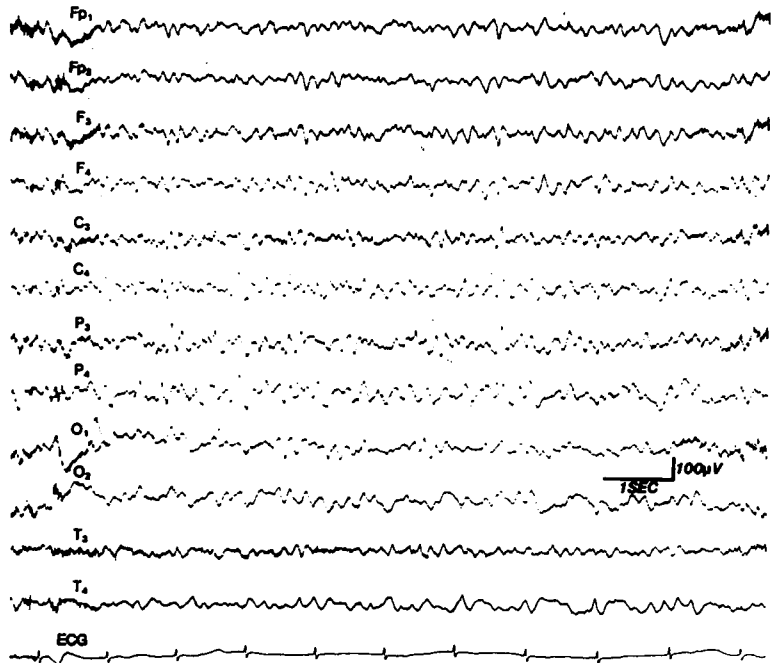


図18 脳波

れません。開閉眼の指示に対しては応答できませんでしたので、開閉眼の反応は不能としました。明らかに異常脳波と考えられます。

次の症例は111歳の女性です(写真5)。日本で第3位の高齢者で、混合型痴呆例です。

107歳まで、歩行、排泄、食事など緩慢ではあるが自立し、明らかな痴呆もありませんでした。108歳より不穏、独語などの精神症状が出現し、杖歩行となりました。109歳の時に脳梗塞となり、以後、臥床状態が多く、発語の乏しい状態が続いていますが、食事はなんとか自分で食べています。

頭部CTでは、脳溝・大脳縦裂の開大、脳室の拡大およびPVLと右後大脳動脈領域に低吸収域を認めます。

脳波(図18)では、わずかに8 Hzの α 波を後頭部に認めますが、大部分は4~7 Hz、 $80\mu\text{V}$ の θ 波が広汎にみられ、やや右大脳半球に徐波が多いようです。開閉眼の反応は不能です。明らかに異常脳波と考えられます。

頭部CT所見の脳室の拡大について検討しました。図19は、OM lineより5 cm上方の側脳室前角部の造影される基底核レベルのCT像の略図で

す。脳室拡大の有無はHahnの方法で、BifrontalをA/CおよびBicaudate cerebroventricular indexをB/Dとして図19のごとく測定しました。なお、大脳皮質萎縮につきましては、Earnestの方法により側脳室体部のスライス面で明らかな脳溝をすべて数えました。

痴呆例と非痴呆例とで比較検討しますと(表

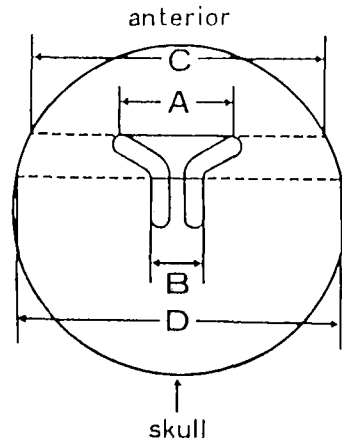


図19 Diagram of CT scan

A/C : bifrontal cerebroventricular index
B/C : bicaudate cerebroventricular index

表11 CT 所見

	脳室拡大		PVL	大基 底 石 灰 脳 核 化	脳 溝	低吸収域
	BFCVI	BCCVI				
痴呆例(N=8)	0.39±0.05	0.21±0.01	8 (100)	2 (25)	22.8± 2.5	4 (50)
非痴呆例(N=4)	0.40±0.05	0.22±0.01	2 (50)	0 (0)	16.5± 1.9	2 (50)
significance	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.01	n.s.

BFCVI : bifrontal cerebroventricular index, BCCVI : bicaudate cerebroventricular index, PVL : periventricular lucency. () 内 : %

表12 脳波所見

	年齢性	痴呆	後頭部基礎波 の優位周波数	同基礎波の 律動性	開眼による α抑制	異常の有無
1)	100 女	-	10.6	良	+	-
2)	101 女	-	8.5	不良	-	軽度
3)	102 男	-	10.5	良	+	-
4)	106 女	-	8.6	良	+	-
5)	100 女	+ AD	7.6	不良	不能	軽度
6)	100 女	+ AD	9.4	不良	不能	軽度
7)	100 女	+ AD	7.6	不良	不能	中等度
8)	100 女	+ MIX	8.3	不良	不能	軽度
9)	101 女	+ AD	8.9	良	不能	-
10)	101 女	+ AD	8.1	不良	不能	高度
11)	106 女	+ AD	7.0	不良	不能	中等度
12)	111 女	+ MIX	6.8	不良	不能	中等度

AD : アルツハイマー型痴呆, MIX : 混合型痴呆。

表13 脳波所見

	後頭部基礎波 の優位周波数	同基礎波の 律動性あり	開眼によるα抑制	正 常
痴呆例 (N=8)	8.0 ± 0.9	1 (12.5%)	不 能	1 (12.5%)
非痴呆例 (N=4)	9.6 ± 1.1	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
significance	p<0.05	p<0.05	判定不能	p<0.05

11), 脳室拡大については明らかな差はありませんが, 痴呆例では脳溝の数が有意に増加していて, 大脳皮質萎縮を示していると考えられます。PVL は病理学的に白質のびまん性病変を反映すると考えられていますが, 痴呆例に100%にみられました。低吸収域はそれぞれ50%みられました。痴呆例のなかで混合型痴呆2例(1例は右後

大脳動脈領域, 他の1例は両側頭頂葉の広汎な梗塞)を除外しますと, いずれも小梗塞でした。

脳波所見の一覧は表12に示すごとくでして, 後頭部基礎波の優位周波数がやや古典的ですが, Obristの方法で後頭部の単極誘導について連続する10個の波, 少なくとも30個以上について周波数の平均値を求めました。その結果, 本研究の平均

表14 小 括

機能面では：

1) 体性感覚誘発電位では加齢に伴い頂点間潜時が延長し、皮質下および皮質の機能低下が示唆された。

2) 頭部 CT 所見では、痴呆例で脳溝が有意に増加し PVL が全例に認められた。脳室拡大、低吸収域の頻度は両者間で有意差はなかった。脳波所見は、後頭部基礎波の優位周波数の平均が 8.5Hz であり、痴呆例では 8.0Hz の律動性の不良な α 波、非痴呆例では 9.6Hz の律動性の良い α 波が見られた。百歳老人の脳波で正常と考えられるのは 33.3% であった。

周波数は 8.5Hz でした。百歳老人の脳波の後頭部基礎波の優位平均周波数について、佐久川らが 8.4Hz であり、Hubbard らが健康人で 8.6Hz と報告していますが、本研究の結果と一致していました。開眼による α 波の抑制は、痴呆例では全例、検者の指示に従うことができなく不能でした。異常の有無、程度につきましては大友先生の老年者における判定基準に従っています。

痴呆例では後頭部基礎波の優位周波数が有意に低く、律動性もよくないという成績でした(表 13)。正常と考えられる症例は、アルツハイマー型痴呆で 1 例であり、非痴呆例で 3 例でした。

百歳老人について機能面よりまとめますと(表 14)、体性感覚誘発電位では加齢に伴い頂点間潜時が延長し、皮質下および皮質の機能低下が示唆されました。頭部 CT 所見では、痴呆例では非痴呆例と比較しますと、脳溝の数が有意に増加し、PVL が全例に認められました。脳室拡大、低吸収域の頻度は両者間で有意差はみられませんでしたが。脳波所見は、後頭部基礎波の優位周波数の平均が 8.5Hz であり、痴呆例では 8.0Hz の律動性の不良な α 波、非痴呆例では 9.6Hz の律動性のよい α 波がみられました。百歳老人の脳波で正常と考えられるのは 33.3% でありました。

5. おわりに

以上、百歳老人の脳につきまして臨床、神経症候とその機能面から検討した結果をお話してきました。古今東西、人類は不老長寿の夢をみてまいりました。自立した日常生活と、痴呆なき健康で

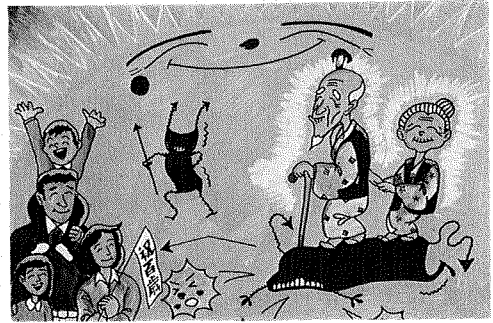


写真 7

自己の生きがいを持った百歳老人がまさにその夢に限りなく近い状態と考えられます。それには、癌の早期発見とともに、高血圧、糖尿病などの慢性疾患に対する適切な治療と合併症の予防を心がけることです。本日はお話ししていませんが、私達の施設の検討では、脳血管障害に罹患しても適切なリハビリを行い、日常生活動作能力の改善に努めることが、痴呆の発症・進展の予防に役立つことが明らかになっております。さらに、本日提示しました症例のごとく、なにか新しいものに挑戦するような精神的な若さを保ち、楽しい会話など、ゆとりある時間、適度な運動が必要と考えます。本日ご出席の皆様が、田内先生、佐藤先生のご講演と祖父江先生のご意見をお聞きになられまして、自己摂生に努められ、写真 7 に示すような百歳老人になられるように切望して私の話を終わりたいと思います。

最後に、脳波所見につきましては東市民病院神経内科の高城先生より貴重なご意見をいただきましたことを深謝いたします。

〔司会〕 稲垣先生、大変よくおまとめいただきありがとうございました。100歳以上の方も含め、これを総称して百歳老人といっておりますが、センテナリアンの方の臨床を非常に細かくお話いただいたと思います。

ここにお集まりの方たちのご意見もお聞きしたいところですし、ご質問があるかと思いますが、もうお一人、佐藤先生のお話をお聞きしてからにしたいと思います。

先生、どうもありがとうございました。

それでは、今話いただいた 100 歳以上の方、あ

あるいは100歳に限りなく近づいておられる方が、一体どういう病理所見で亡くなっているのかということです。臨床面では、いわゆるエリート老人といわれる方は、ほとんど痴呆もなく、日常ADLも自立しておられる方が100歳になってもいるのだというお話があったと思いますが、これから病的にはどうなのかということ、佐藤先生からお話を承りたいと思います。

佐藤秩子先生は、昭和27年に名古屋市立大学医学部をご卒業になり、その後、病理学をご専攻になっておられ、今日、最初にお話しいただきました田内先生のもとでご研究されています。そして、昭和37年からアメリカのインディアナ大学で、組織細胞の老化の研究をしておられます。40年には名古屋大学医学部病理学教室の助教授になられ、また、愛知県がんセンター病理検査科医長、臨床研究部長を経られ、昭和63年から現在の愛知医科大学加齢医科学研究所の所長で、第一部門の教授をしておられます。

先生は、最初にお話しいただいた田内先生のご指導のもとで、老化に関する研究を一途にやってこられた方で、いろいろの学会の理事、特に老年医学会の理事をしておられますし、また、先ほどご紹介いたしましたように、田内先生とともに老化のご研究でベルツ賞も受けておられます。先生、どうぞよろしく願いいたします。

3. 病理形態面から

愛知医科大学加齢医科学研究所/所長・第一部門/教授 佐藤 秩子

1. はじめに

私は、各論的に百歳老人の脳の形態像についてお話したいと思います。先ほど田内先生がお話になりました百歳老人についての総論は、「病理剖検輯報」記載の日本中の病理所見のまとめでしたが、形態学的な変化を見ますのには、どうしても自分で手で標本を検討しなければなりませんので、かなり症例数が限られてまいります。98歳とか99歳という症例は百歳老人に対してどのような位置にあるかということをもまず予備的に考えまして、できれば98、99歳という症例も加えて百歳老人の検討をしてみたいと思ったわけです。

表1 超高齢者の剖検所見における全身臓器の萎縮像について

(主死因が全身臓器の萎縮とされているもの：右上に例数を示す)

(剖検所見に臓器萎縮の記載のあるもの：左下に例数を示す)

年齢(歳)	男	女
90 ~ 97	(3) 31 (1)	(5) 72 (1)
98	(1) 7	(6) 10 (1)
99	(1) 4	7 (2)
100	(2) 3	(7) 16
101	(1) 4	(3) 8
102	(2) 2	(2) 6 (1)
103	1	(1) 2
104		(3) 6 (1)
105		(1) 2 (1)
106	2 (1)	
107		1 (1)
108	1 (1)	
109 110 111 112		(1) 1
115 116	(1) 1	
小 計	56	131
合 計	187	

[日本病理剖検輯報による(Vol.1~30, 1959~1988)]

2. 百歳老人の病理形態学的検討

このことについては、先ほど田内先生もお触れになりましたが、本質的な老化の形態像である実質細胞の減数、それによる臓器の萎縮が超高齢者では非常に目立ちまして、主たる死因が全身臓器の萎縮以外にはないというような症例が増えてきます。表1に示すように、右の上の括弧の中にあります症例が、主死因が全身臓器の萎縮しかないという人で、左側には所見として全身臓器の萎縮があったという症例について、百歳老人を持っているような施設の98歳、99歳の例をピックアップし、97歳以下の例、100歳以上と比較してみた

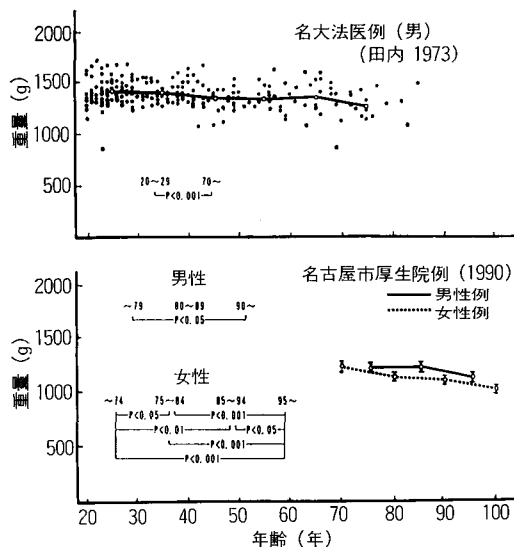


図1 脳重量の年齢消長

わけです。

この表1に示すように、97歳以下とははっきり一線を画しており、98歳、99歳は100歳以上とほぼ同じ割合で全身臓器の萎縮が病理所見、あるいは主死因として認められているということがわかりました。

厚生省が新聞紙上で百歳老人が3,000人いるとかいうのは、数え年だそうで、ここでいう99歳になるのだとのことで、98、99歳も一緒にして検討いたしました。推計学的な処理には、ある程度の数がないとできないものです。このような本質的な老化というものは98、99、100歳と連続して進んでいるものだということもこれによってもわかりました。

症例とたいしましては、先ほどお話がございましたが、名古屋市厚生院のご好意により、多数の高齢者の剖検例の脳の組織をお借りすることができ、検討させていただきました。今回は、厚生院の解剖例の中では、男性は99歳までしかありませんで、100歳以上があるのは女性だけでしたので、女性の100歳以上の最近の例を加え56歳から104歳までの107例が今回の検討症例です。79歳以下が30例、80歳代が43例、90歳から104歳が34例、そのうち98歳以上が9例でした。グループとしてデータをまとめるときは、95歳以上14例を一つのグループとしました。100歳以上は4例です。

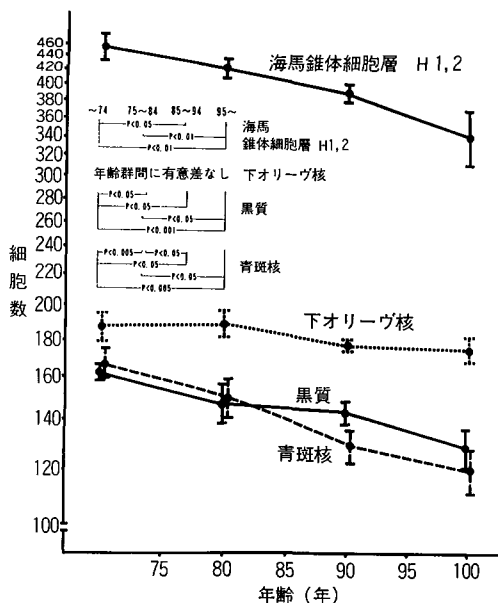


図2 一定視野内神経細胞数の逐齡の消長 (女性例)

a. 脳重量

図1に脳の重量を示しております。上の段は、先ほどもお話がございましたが、1973年に田内先生が名古屋大学法医学教室の剖検例、急死した男性例から得られた重量です。下段に今回の症例の重量が連続する形で連なっています。上段が男性です。50例の男性例も加えて、女性と分けて書いてあります。上段で、29歳以下と70歳以上の間に有意な減少が見られていますが、下段で、男性でも70歳と90歳以上の間に有意差が認められています。女性では100歳を含む95歳以上の群は、それより若い85歳から94歳を含めたグループをはじめ、すべての年齢群との間に有意差を見ています。すなわち、100歳以上になりますと、初めて脳の重さが1,000グラムを下回るようになり、4例中3例が1,000グラムを切っています。95歳以上から顕著に脳の重量が減ることが認められています。

石井が報告しましたスウェーデン人の100歳以上でも、女性の例については平均身長が156センチで、日本人よりやや大柄ですが、脳の目方の平均は1,050グラムで、16例の女性のうち8例で1,000グラムを切っています。古いスイスからの百歳老人の剖検所見でもほぼ同様の傾向を示し、

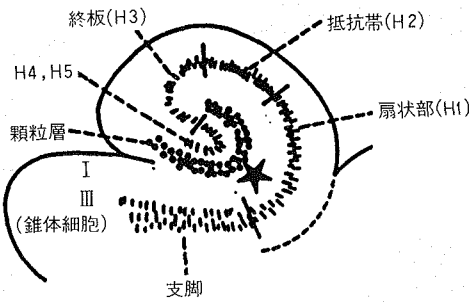


図3 海馬領域模式図

1,000グラム以下の脳重量も認められるようになってきます。

b. 神経細胞数

神経細胞数が加齢とともに減少するという事は古くから報告されています。その減少の程度、顕著に減少し始める年齢の違いなども、その神経細胞の機能によって異なるということも既に報告されています。文献的にも生命維持に直結している神経細胞では比較的遅くまで減数が顕著ではないとされています。

今回、改めてこれらの神経細胞の機能の差による老性減数の様相の差を検討しました(図2)。中ほどにあります下オリブ核では、確かに減っていますが、100歳を過ぎても、有意な減数というのは認められません。一番下に二つありますが、黒質と青斑核というのがあります。青斑核は、脳幹部でありながら減数が見られるということで昔から知られていますし、先ほどの特別講演でもお話がございましたように、眠りについていろいろの機能を持っているところです。黒質と青斑核ですと、80歳ぐらいまでは両者とも同じ傾向ですが、これを過ぎましてから青斑核の減り方が強くなります。黒質での減少は緩やかですが、いずれにしても、この最後の最高齢のグループでは、両者ともにそれよりも若いグループに対して有意差をもって減少していることがみられます。

一番上の段にあります海馬の錐体細胞のH1, 2のゾーンですが、ここでは年齢とともに段階的に有意に減数しています。

図3に海馬領域の模式図を示しています。海馬領域は細胞の種類を形態学的に分けることが大変容易で、顆粒細胞層、H1, 2, H3, 4, 5という

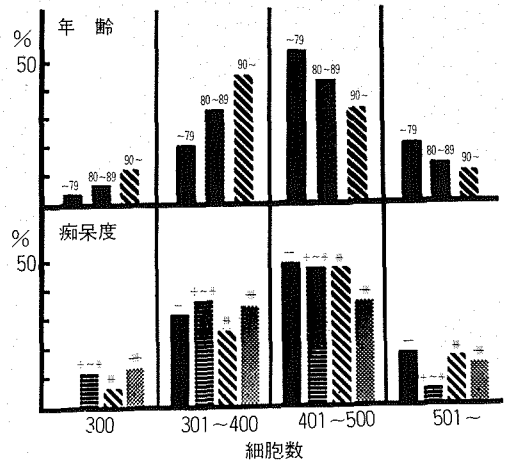
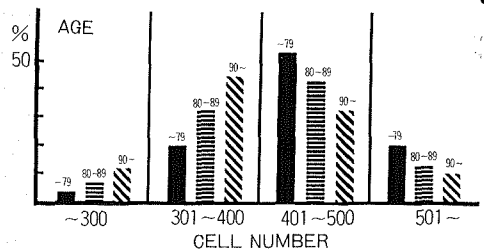


図4 海馬錐体細胞層(H1, 2)の一定視野内神経細胞数と年齢、痴呆との関連

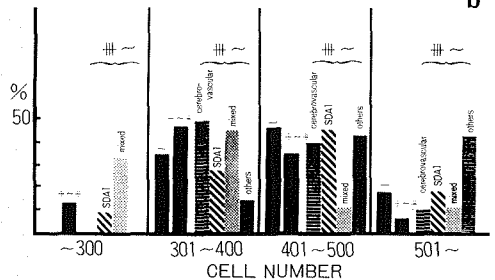
(それぞれの一定視野内神経細胞数群における年齢と痴呆度別の症例の割合)

ように分けて検討いたしました。顆粒細胞層、錐体細胞層、H3, 4, 5の神経細胞数も加齢に伴って一応減数いたしますが、H1, 2における減数をもっとも顕著でした。この場所における加齢に伴う減数については、この場所に老人斑とか、ア

RELATIONSHIP BETWEEN NUMBER OF NEURONAL CELLS IN A GIVEN AREA AND AGE



RELATIONSHIP BETWEEN NUMBER OF NEURONAL CELLS IN A GIVEN AREA AND SEVERITY AND TYPE OF DEMENTIA



SDA1=senile dementia of the Alzheimer type

図5

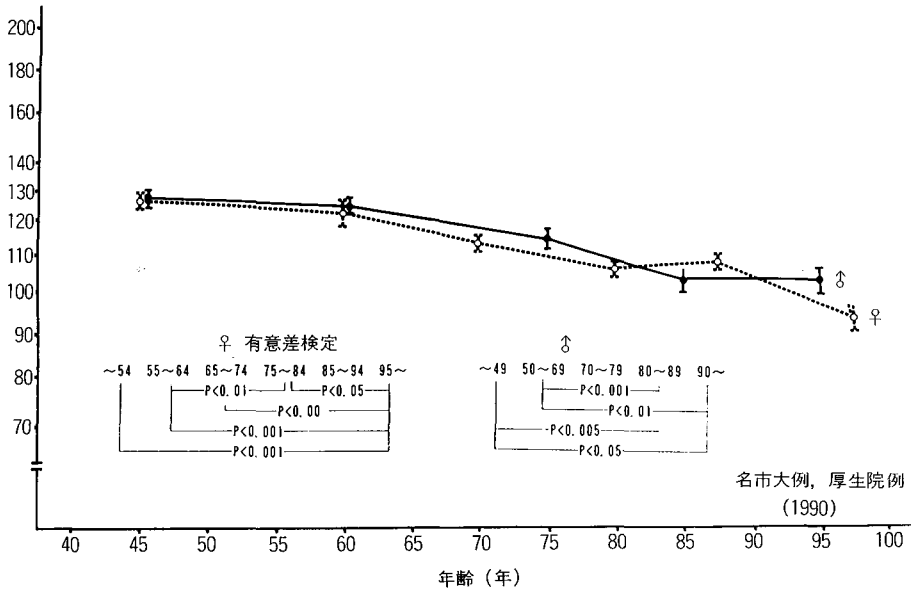


図6 一定視野内プルキンエ細胞数の逐齡的消長

ルツハイマー原線維変化がしばしば見られるということから、痴呆とこの場所の神経細胞の数が減るということと関係が深いとしている文献がかなりあります。

私どもは、痴呆の程度や種類というのは、すべて厚生院の稲垣先生のほうからいただきました臨床所見をもとにしております。図4の上段、これが一定視野内の神経細胞数をグループ別に分けています。この上が年齢です。年齢と錐体細胞H1, 2のゾーンの減り方というのは非常にきれいに関連していますが、下段は、種類を問わない痴呆のただ程度のみとの関連です。年齢との関連ほど顕著ではありません。

図5では、年齢と錐体細胞層の減数、細胞数と、それぞれの痴呆の強さと、その痴呆の種類について分けてあります。細胞数の非常に多いところにその他というのがありますが、その他は変性性の疾患などでかなり年齢の若い人に多いので、こういうところに多くみられています。

脳血管性の痴呆の場合に比較的細胞数が少ない場合の多いことが示されています。アルツハイマー型の老人性痴呆の場合にはそれほど減っていないということがこれでわかったわけです。アルツハイマー型の痴呆とこの細胞数の減り方が関係あるという文献については先に述べましたが、私

どもが調べたところでは、あまりはっきりしておりませんでした。海馬の錐体細胞層の神経細胞においても、生理的に年齢とともに減数がありまして、それに若干の病的状態が加わることによって多少の修飾を受けるということが考えられたのです。

脳血管性の痴呆では、虚血性的変化、軽い軟化のようなものが起こっていると考えられ、当然細胞は支配領域で失われているということになります。アルツハイマー型の痴呆によって細胞が失われるというよりも、この錐体細胞層においても、加齢ということによって本質的に細胞の数が減るのが基本というように考えたほうがよいのではないかと思います。

後からいろいろ症例をお示しいたしますが、98歳以上の症例のうち102歳で痴呆がないという症例があります。これは先ほど稲垣先生がお示しになりました。100歳以上で痴呆の程度がプラス2からプラス4ぐらいまでいろいろな程度の痴呆がありますが、神経細胞の数は皆似たようでして、ほとんど顕著な差が認められていません。

小脳のプルキンエ細胞の数についてお話いたします。プルキンエ細胞の加齢に伴う減数につきましても、田内先生が1967年に報告されております。それは神経病理学の朝長先生をはじめ多くの文献

に引用されております。今回、名古屋市厚生院の高齢者症例を検討するにあたり、私もその当時ブルキンエ細胞を数えるのに参画しましたので、当時の標本を出して、それも一緒に検討いたしました。図6の70歳以下の症例には、当時の1960年のときに検討いたしました症例が入っています。

いずれにいたしましても、60歳以後細胞数はどんどん減っていきます。特に100歳以上のあるグループ、特に女性例に100歳以上がありますので、ここではバツと強く減っています。その100歳以上のグループより10歳若い群と100歳群と比べて、顕著に減数が認められています。

この場合、その人の臨床的な歩行状態とどのように関係があるかということ調べてみました。この臨床所見は厚生院の臨床所見ですが、4つに分類し、自立可能、つかまり立ち、車椅子介助、寝たきりというように分け、寝たきりは、95歳以上のグループに圧倒的に多く、他の群に対して有意な差がありました。ところが、ブルキンエ細胞の数と寝たきりの状態の程度との間の相関関係を個々の症例について見ますと、相関はありませんでした。

組織学的にブルキンエ細胞を見ますと、ブルキンエ細胞は非常に細胞体が大いので、萎縮しているとか、肥大しているということがよくわかります。自立可能か、寝たきりかというようなことと、このブルキンエ細胞の大きさとの間の関係について見ますと、寝たきりの多い95歳以上では数も減っていますが、萎縮も非常に強く見られます。

個々の症例につきまして、歩行状態の程度とブルキンエ細胞の大きさとの相関関係を見ますと、やはり寝たきりの状態においては、ブルキンエ細胞が個々の例で小さくなっているという相関が有意に認められたのです。ここで、ブルキンエ細胞は加齢に伴って細胞の数が減る。さらにその細胞の活動状態によって細胞の大きさが支配されるということがわかったわけです。

次にグリア細胞の数についてお話いたします。グリア細胞、特にアストログリア細胞を、S-100 β の局在を免疫組織化学的方法で染め出すことができましたので検討いたしました。これは愛知県コロニー研究所生化学の加藤兼房先生から提供されました抗体を用いて染色したもので、56歳の症

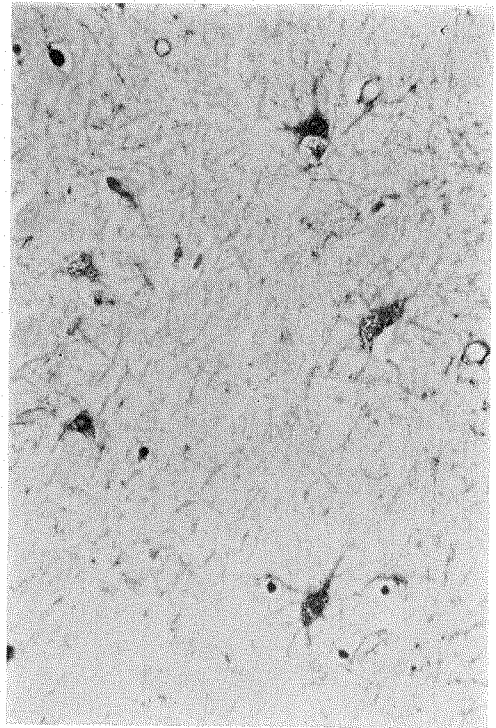


写真1

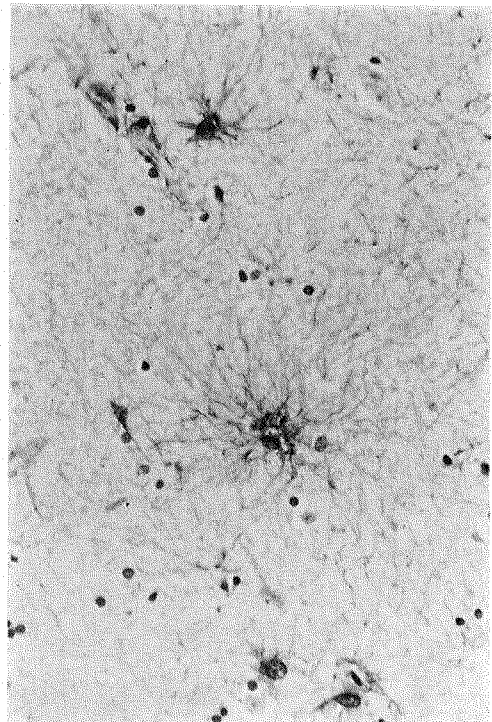


写真2

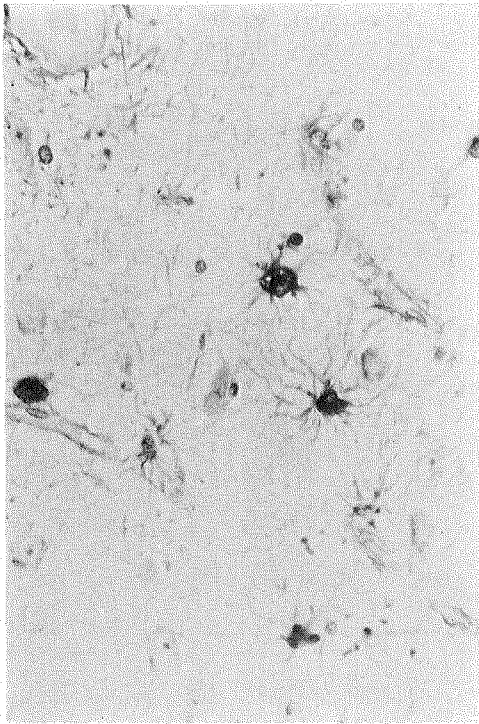


写真3

例です(写真1)。主として海馬の顆粒細胞層から錐体細胞層にかけてシナプスが多くあるところで。この部では痴呆で神経細胞が失われたときにアストログリアが多く見られるという文献がありますので、アストログリアの一定視野内の数、細胞体、突起の長さ、太さなどについて検討いたしました。

写真2は102歳で、突起が長く、非常に密になっているのがおわかりと思います。

写真3は、写真2と拡大が違いますが101歳で、写真1の65歳に比べて突起が太く密になっています。

これらの所見をまとめて見ますと(表2)、まず上段に数が示され、下段に肥大の度を示しています。実質細胞である神経細胞が失われるに伴って、反応性のものと考えられているアストログリアの細胞が、この年齢で有意に増加します。しかし、95歳を過ぎると、アストログリアさえも有意に減ってきます。ところが、肥大度が有意に増加してきます。神経細胞もアストログリアも95歳を過ぎると数が減り、その機能を補うために細胞の

表2

○海馬領域、錐体細胞層におけるアストログリア細胞の一定視野内細胞数(剖検例、女性)
—免疫酵素抗体法による組織切片上でのS-100βの局在観察による—

年齢	74歳以下	75~84歳	85~94歳	95~104歳
(症例数)	(17)	(26)	(32)	(14)
細胞数	77.1±5.56	94.6±4.87	91.2±5.11	67.9±4.28
	p<0.05		p<0.001	
			p<0.01	

○アストログリア細胞の肥大度

突起の長さ、太さについて総合判定した(—から++)
—を1点、±を2点、++を6点というように点数に換算して比較した

年齢	74歳以下	75~84歳	85~94歳	95~104歳
(症例数)	(17)	(26)	(32)	(14)
肥大度	±	±~+	±~+	±~++
	(2.0)	(2.5)	(2.8)	(4.9)
	p<0.005		p<0.001	
			p<0.001	
	p<0.001			

(平成2:6:14)

大きさが大きくなり、突起が非常に増えてくるということわかったのです。

c. 痴呆例の形態

病的所見について、いろいろな成績も持っておりますが、本日は海馬領域における病理形態像と臨床的な痴呆の程度、痴呆の種類、年齢との関係について申し上げたいと思います。

痴呆との関係がもっとも深いといわれています。病理所見として、海馬領域、特に錐体細胞層におけるアルツハイマー原線維変化、老人斑の発現などがあげられています。

図7は女性例についての検討で、上がアルツハイマー原線維変化の発現と痴呆の種類です。下が老人斑の発現程度と痴呆の種類です。別の所見で年齢との関係も見えていますが、アルツハイマー原線維変化は、加齢に伴ってまず増加します。種類を問わず、痴呆が強くなれば増えるようでありませう。ところが、老人斑の発現は年齢よりも、アル

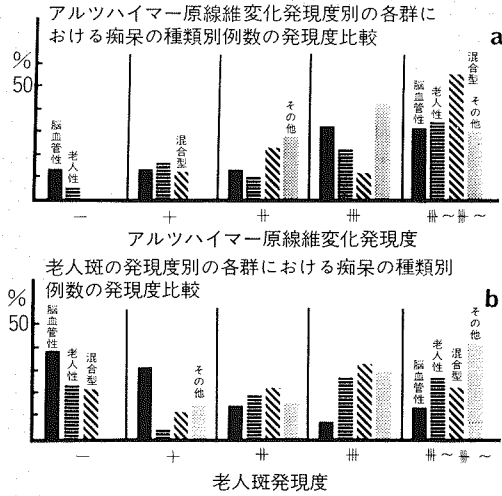


図7 アルツハイマー原線維変化発現度, 老人斑発現度と痴呆の種類 (海馬錐体細胞層 H1, 2)

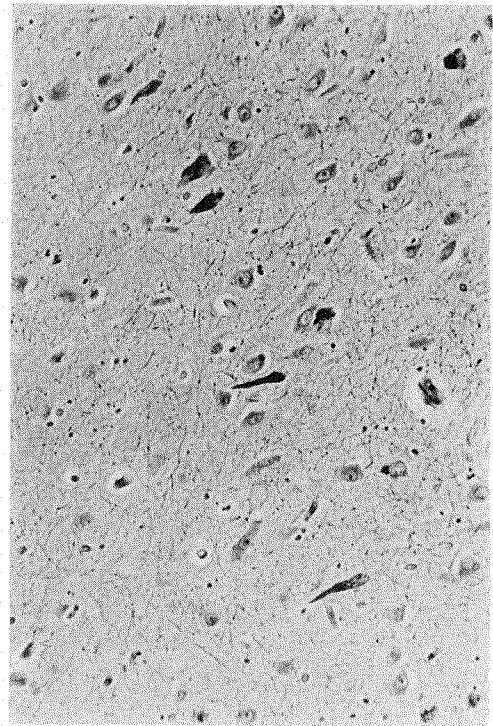


写真5

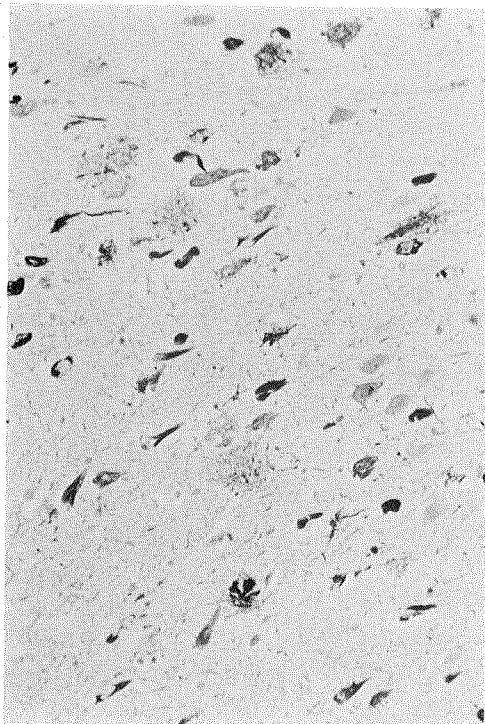


写真4

写真4は海馬領域のメセナミンボディアン染色です。98歳のアルツハイマー型痴呆が中等度に見られる例です。このようにたくさんのアルツハイマー原線維変化や、老人斑が見られています。

稲垣先生もお示しになりました102歳、痴呆のない人を写真5に示します。このようにアルツハイマー原線維変化がわずかに見られる程度です。

写真6は、私が形態学的に検索いたしました最高年齢、104歳の例です。このようにたくさんの老人斑と、黒く濃く染まっているのがすべてアルツハイマー原線維変化です。

この写真7には顆粒層が見えていますが、顆粒層と錐体細胞層との間にたくさんシナプスがありますが、このような場所にまで老人斑をたくさん見るようになってきます。

このように、102歳と104歳の両方の百歳老人を見ていただきましておわかりのように、102歳のほうは痴呆がマイナスで、104歳は痴呆が高度でした。100歳を超えたと申しまして、病的変化である痴呆が必ずしも起こってくるわけではないという、それに伴う形態学的な病変も100歳を過

アルツハイマー型の痴呆の場合に増加するようです。アルツハイマー原線維変化と老人斑とは、出るメカニズムが違うのではないかと。老人斑は加齢変化というよりも、ある特別な病気のとに見られる所見ではないかということができるとおもいます。

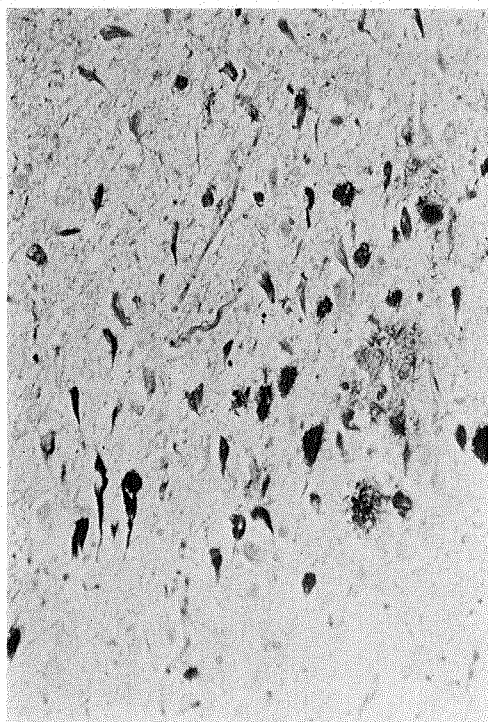


写真 6

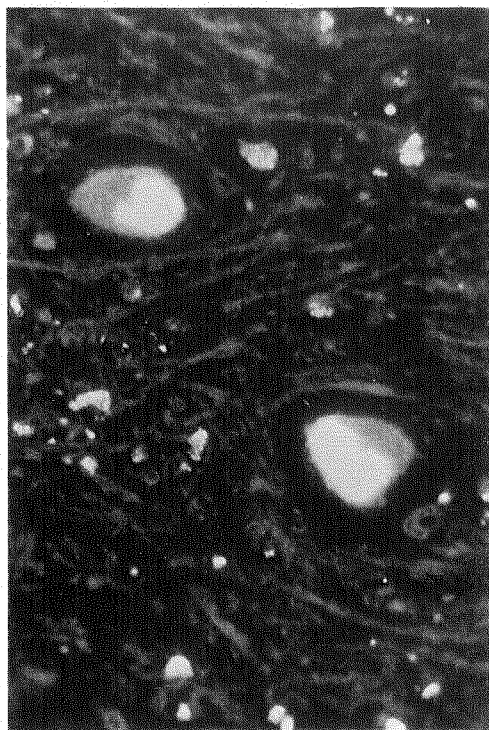


写真 8

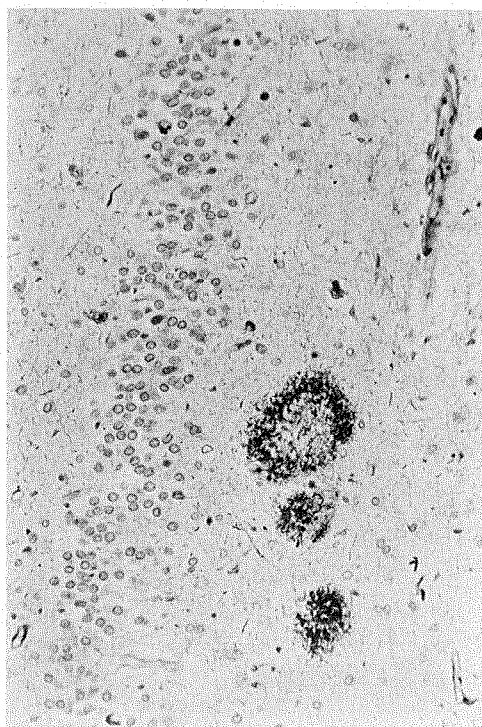


写真 7



写真 9

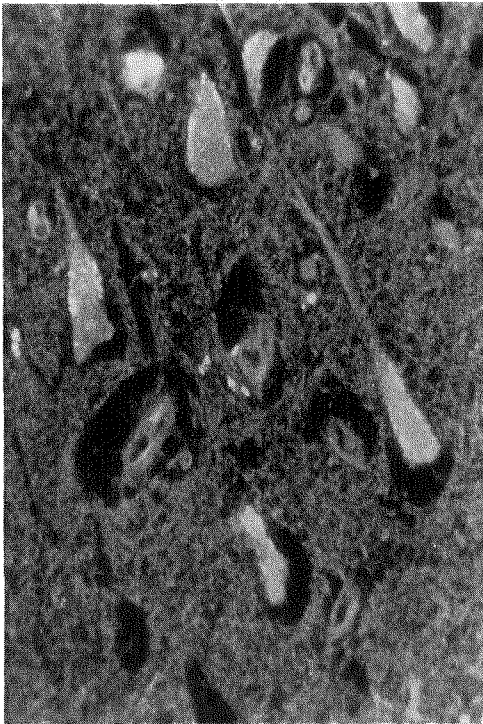


写真10

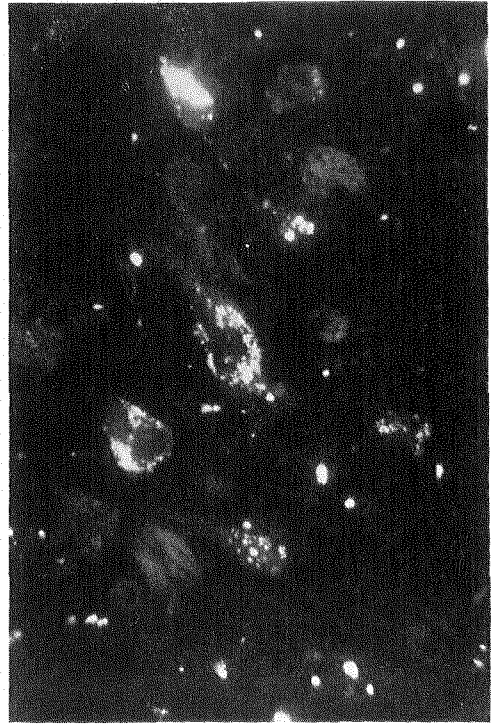


写真11

ぎてもすべての人に出るわけではないということがわかったのです。生理的な老化としては、私どもは神経細胞の減数というものを考えて、これにさまざまな病的変化が加わって、複雑になってくるのではないかと考えています。

d. リポフスチンの沈着

ここで最後に、多くの人々によって生理的な老化の指標とされているリポフスチンの沈着について、私どもの得た成績の一端を報告したいと思います。私どもはリポフスチンを自家蛍光色素顆粒として捉えています(写真8)。ここに黄色く、写真では白く濃くみえていますのが自家蛍光色素の顆粒で、これを形態学的に量的分析をいたしました。同じ年齢の人の神経細胞に沈着しますリポフスチンの量が、老化の指標になるかどうかということについて検討いたしました。

写真8は小脳の歯状核ですが、写真9は小脳のプルキンエ細胞です。同じ人のものです。周囲にはたくさん出ていますが、プルキンエ細胞には非常に少ししかありません。これは昔からいわれていることです。この人の年齢は82歳です。

写真10も同じ人の錐体細胞層のH1, 2の層ですが、あまりたくさん出ていません。

写真11は錐体細胞層のH1, 2を示しています。このように沈着していない錐体細胞層の神経細胞があります。

写真12も同じ錐体細胞層です(99歳)。このように細胞の外にもぼらぼらとありますが、沈着している細胞と全然沈着していない細胞とが出てくるようになります。生化学的にある一定の場所をとって分析しますと、このような差を把握することはちょっとできないのではないかとこのように思われます。

写真13は104歳の人ですが、リポフスチン沈着のない細胞もかなり見られています。

各種の神経細胞内の自家蛍光色素の量、これは自家蛍光色素顆粒の総面積のその細胞質の面積に対するパーセントで示しています(図8)。神経細胞の種類が分けてあります。下に年齢を表示しています。老化の指標となるように年齢とともに増えるという傾向はなく、年齢の点だけからいえば、最高齢の104歳あたりでは、むしろ減って

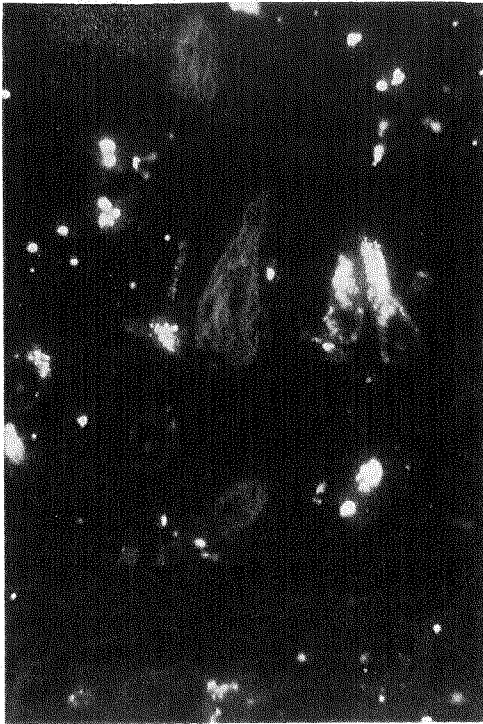


写真12



写真13

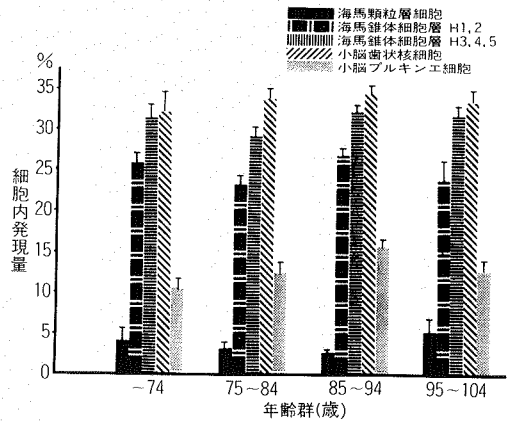


図8 神経細胞内の自家蛍光色素量と年齢

る細胞があるぐらいですが、細胞の種類による差のほうがより有意であるということが私どもの検索ではわかっています。これはラットやそのほかの実験成績におきましても、特に成熟期まではある程度の増加がありますが、それから後は、加齢に伴って直線的に増加するものではなくて、その神経細胞の種類、機能によって発現量が異なり、その細胞の特に脂質代謝のある一面を表現しているのではないかというふうにむしろ考えたいと私どもは思っています。リポフスチンを生理的な老化の形態像とするという点に関しては、私どもはあまり賛成しておりません。

3. まとめ

百歳老人における脳の変化と申しましても、神経細胞には異なった機能がありますので、その全貌を明らかにするというほど、私どもの検索は十分に行き届いておりません。百歳老人の脳につきましても、文献的にもいわれていますように生理的な老化の像に、病的な老化の像がオーバーラップしていると考えられます。しかし、100歳を過ぎても、顕著な病的変化に乏しく、本質的な老化の形態像としてあげられている細胞の減数だけが顕著に見られるという例もないわけではありせん。

神経細胞の減数は、一般にその神経細胞の機能によって非常に異なっておりますが、私どもが見ました下オリブ核のように、減ってはいますが、有意ではなく、その生命維持に直接関係して

いて、最後の最後まで緩やかな減数像を示しているというのがあります。細胞の減数は、反応性のアストログリアにおいても、95歳以後では有意に認められるようになり、これを代償して細胞体の肥大や、突起の延長などが認められるということを、はっきりと認めることができました。

減数に伴う機能低下を補うために、細胞の肥大が認められていますが、細胞質が大きくてよくわかりやすいプルキンエ細胞で検討しますと、細胞の大きさと、そのアクティビティとの関連が明らかに認められました。100歳を過ぎ、ほとんど寝たきりのような状態が続きますと、プルキンエ細胞では減数に対する肥大も起こらなくなってくるのではないかと考えられます。

リポフスチンの沈着は100歳を超えて、むしろ減少の傾向すら認められ、やはり細胞の脂質代謝の一面の表現であって、老化の形態学的指標とすることは、いい過ぎではないかということを私どもはここで改めて主張するわけです。

今回の検索は、100歳以上の例がありませんでしたので、男性例は用いず、女性例についてのみ年齢的な差を検討いたしました。私が剖検例として見せていただきました名古屋厚生院の例は、女性が107例で、男性が50例ですが、男性は99歳が最高齢でした。アルツハイマー型の痴呆というのは、その男性の50例の中で2%しかありません。女性では22%と男性の10倍で、男女差が非常に明らかでした。男性の痴呆は脳血管性というのが一番多かったのですが、脳血管性の痴呆は、臨床症状が軽く、男性の100歳以上という症例の脳を直接これから見せていただく機会があれば、もう少しはっきりするのではないかと思います。先ほど田内先生もおっしゃいましたように、アルツハイマー型痴呆というのは女の病気であって、血管の病気はどちらかといえば男の病気です。痴呆も脳血管性のものは男性にありますが、アルツハイマー型痴呆というのは、男の人には女の人の10分の1しかないのです。私にとっては非常に心配なことでもあります。もう少し症例が増えれば、これにおもしろいコメントが加わるのではないかと考えております。

どうもありがとうございました。

〔司会〕 佐藤先生、ありがとうございました。

佐藤先生は、加齢に伴ういろいろな臓器、組織の細胞の変化をトレースしておられるのですが、脳についても、今日いろいろお話していただきましたように、大変貴重な所見を出していただきました。

総合討論

〔司会(祖父江)〕 今日、お三人の方にお話いただきました「百歳老人の脳をめぐって」という話題は、どちらかといいますと、今までは血管とともに老いるという、そういうことが非常にやかましくいわれており、老化の背景に血管性変化が重視されていたわけです。しかし一方では、老化と脳の機能というのは重要な課題で、特に百歳老人の脳がどうなっているのかということは、長寿を探る上において非常に重要な対象であろうということで、こういうパネルディスカッションの機会を持ったわけです。

今日、お三人の方から、臨床と病理、機能と形態といいますが、そういう面から百歳老人の脳を眺めていただいたわけです。フロアの方で、何かご質問でもあればまず承りたいのですが、どうぞ。

〔植村〕 佐藤先生にお教えいただきたいのです。佐藤先生には海馬とプルキンエ細胞における加齢と機能障害について、大変すばらしいお話をしていただいたのですが、先生にお聞きしたいのは、大脳皮質で、特に頭頂葉連合野とか、それから前頭葉の前野のあたり、あの辺の細胞の活動性といいますが、数というよりも、むしろシナプスの数とか、連合線維の脱落とか、そういう機能面での痴呆との相関がもしもおわかりでしたお教えいただきたいと思います。

〔佐藤〕 それに関してはまだそこまで見ておりませんというのがお答えです。大脳の神経細胞は非常に種類がたくさんありまして、その個々について分けてみますのは、正直なところ、大変憂鬱なものですから、まず海馬のところのはっきりとわかりますので、そこから手をつけたというのが正直なところですが、もちろんこれからやるつもりです。

〔金子〕 田内先生でも、佐藤先生でも結構ですが、教えていただきたいのです。ここ2～3年アメリカのほうで、特に病理解剖の結果、これまではアルツハイマー病というのは、解剖してこのようないろいろな所見がそろえば、アルツハイマー病として見なすことができるというおりましたが、いろいろな高齢者の正常・異常をやってくると、生前に神経心理機能ではっきり正常だと確かめられた剖検例でも、アルツハイマー原線維変化とか、老人斑というのがたくさん出てくるケースが見つかってきたということで、少なくともアルツハイマー病であるという診断をつけてはいけないのだという論文を、最近私は2,3編読みましたが、先生方はそういうことに対してどのような評価をしておられますか。

〔司会〕 機能と形態というような考えの問題ですが、それでは、佐藤先生……。

〔佐藤〕 私は、病理形態学的にアルツハイマー病という診断は一度もしておりません。といえますのは、いろいろ文献もございまして、この病理所見がアルツハイマー型の痴呆にあるとかないか書いてあるのがございます。しかし、自分で見てみまして、必ずしもそうとも思われませんので、ここに日本老年医学会誌に稲垣先生たちと共著で書きました論文がございしますが、臨床のほうからこういう痴呆であるという診断をいただいた症例の病理所見はこうであったというご報告をしているだけです。私どもは、病理学的にこれはアルツハイマー病であるとか、そんな厳格なことはいえないというほうがむしろ正直ではないかと思えます。老人斑が普通の人にあってはおかしいとか、そのようなものではないように私は思っております。

〔稲垣〕 私達のアルツハイマー型痴呆の診断基準は、諸家の報告に従い、臨床的に痴呆を認め、病理学的に高度病的老年変化、すなわち、老人斑が前頭葉皮質に100倍視野で10個以上、または、アルツハイマー神経原線維変化が海馬H1～H3領域に100個以上認めるものと規定しています。

追加させていただきますが、高度老人斑が非常にたくさん出ている症例の中に、痴呆のケースは85%あり、残りの15%は痴呆がないという朝長先生の報告、あるいは海馬のみにアルツハイマー神

経原線維変化が高度にみられる症例の中で、約15%は痴呆がみられなかったという Constantinidis の報告があります。ご指摘のごとく病理像のみでアルツハイマー型痴呆と診断するのはやや問題があると思います。

〔司会〕 今お話ができましたように、このことは、質的なもの、量的なもの、あるいは部位的なことなど、いくつかの組み合わせになるわけで、なかなか一概にいいにくいところが病理所見の中にもあるのではないかと思われま。それから痴呆とアルツハイマー原線維変化や老人斑との関係、あるいは質的・量的な問題もなかなか決定的なことになりにくいのではないかという意見もあるようです。その点、佐藤先生のお話で、実際に加齢とともに変化してくる中で、老人斑のほうにむしろ変化としては病的なものと考えておられるのでしょうか。

〔佐藤〕 はい、老人斑はアルツハイマー型の痴呆という臨床診断の症例によりはっきり見えます。それはほかの文献の報告でも同様です。アルツハイマー原線維変化というのはもっと幅広く、いろいろなときに出てきます。もちろん加齢とともに増加してくるし、いろいろな種類の痴呆でも増えるようです。それほど特別なものではないと思います。老人斑のほうにやや特別な病的な場合に出るのではないかと思います。それも絶対的ではありません。

〔司会〕 ありがとうございました。

ほかに何かご質問はございませんか。この際、特にお聞きしておきたいことがございましたら、あるいは皆さん方のご意見もいただきたいのです。

〔金子〕 金子ですが、実は臨床機能面で、コメントをちょっと申し上げたいのですが、稲垣先生の所見は大変興味深く拝聴しましたが、私たちがたまたま軽い痴呆という視点から見た場合に、こういう問題をどのように見ているか。私たちは今まで大体6,000例ぐらい高齢者を調べております。いろいろな神経心理機能の見方というのは種々ありますので、ディスカッションが非常に多いところですが、要するにDSM-III-Rの条件に全部合った時点では、治療・予防の点では遅過ぎるというのでわれわれはやっているわけです。実際

に、たとえば長谷川式機能テストをやって満点をとる人でも、会社で仕事がさばけなくなってどうしようもないというので、訴えてくる方がたくさんおられます。痴呆の疑われた方の中で、満点をとる方の3分の1にははっきり痴呆が見つかります。そういう軽い痴呆を見て診断をすすめていくと、われわれの統計では、年齢が増えるごとに痴呆度が増すわけです。60歳代が12%ぐらい（これは軽いものも加えて）、70歳になると30%になりますし、80歳になると50%を超してきます。90歳で70%、100歳になると、実に90%に達します。われわれがこのようなことでやったときの実際面ではどういうことか。一人の人間として社会に放り出されたときに、この人が自分の判断で生き抜いていけるか、そういう機能が残っているかというように考えていただくとよく当たるんです。そういうことでやると、実は100歳の方で残った方は非常に少ないです。われわれが“かくしゃく老人”ということで、今、150人ぐらい取り上げて調べているのですが、これはわれわれが知っている人間の非常に高度な機能である前頭葉を主体とした高次機能が残っている方というので、あのMMS (Mini-Mental State) examination とか長谷川式もパスするというので、150人を調べてみると、これは85歳以上の人ですとやっているのです。100歳を超した方にはなかなか出てきません。われわれは、100歳の中に今まで2人、そういう“かくしゃく老人”を見ているのですが、典型的な方は102歳の方なんです。その方は碁がちゃんと初段格で打てますし、ピアノが弾けますし、教育勅語は最初から最後までちゃんと読めます。冗談がいて、かくしゃくと歩きます。こういう方は、われわれの「仮名拾いテスト」でもとれます。そういう方は稀にいらっしゃいます。

実は、浜松地域は100歳以上の方が13人おられます。その中に“かくしゃく老人”は1人もいらっしゃいません。実は「仮名拾いテスト」ができる方がいないのです。今おっしゃっているMMS、先生もMMSをやっておられるから、MMSで話を通じるのですが、MMSが大体15点から14点以下がってくると、irreversibleな、臨床的にいうと治療が難しくなってきます。われわれが重度だと判定しているそれなんです。それを割ってくる方が

ほとんどですし、実は100歳老人の方で、施設であるとか病院に収容されている方の機能は非常に悪いというのがわれわれの実情です。自分の自宅でかくしゃくと生きている方でも、テストをやってみると実は落ちていての方が多いのです。われわれは今、全国調査を始めています。われわれのやり方での神経心理機能テストをやってみようと思っています。多分、100歳以上の方では10人から20人に1人ぐらい、脳の機能の残った方がいるのが実情ではないかなというのがわれわれの見方です。

〔司会〕 ありがとうございます。そうしますと、先生は10%ぐらいがエリート老人だということにお考えですね。稲垣先生、いかがでしょうか、その点。

〔稲垣〕 確かに金子先生がいわれますように、知的機能の面からだけ検討いたしますと、今日、私が提示した症例は全部で12例あり、そのうちの4例がDSM-III-Rで判定しますと痴呆なしです。先ほど金子先生がいわれました“かくしゃく老人”に該当します102歳の老人で、この方は長谷川式が31.5点で、MMSは29点です。残りの方は、106歳の方で、長谷川式が11.5点ぐらいであり、あと、残りの方も14~15点です。では、こういう人に痴呆があるかどうかポイントと思われれます。高齢者では特に90、100歳になってきますと、社会的活動性は60~70歳の人に比較しますと減ってきます。したがって、60歳ぐらいで長谷川式が11~12点の人がバスなどに乗って出かけるとすれば、それはいろいろな問題が出ると思います。今日、提示しました症例のように100歳以上になってきますと、施設の症例に関してはバスに乗ってまで行くような人はございませんし、特に部屋での同室者において対人関係の問題があるとか、日常生活に問題があるとか、そういうことはまったくございません。それにアルツハイマー型に見られるような精神症状はまったく見られません。そういうような観点から、この4例は痴呆なしと判断いたしました。

〔司会〕 ありがとうございます。

そうすると、お聞きになりましたように、稲垣先生のところでは約30%が、今の基準でいくとエリート老人になるのではないかとということでした。

た。そういう方はおそらく、今日、いろいろお話が出ました生理的加齢と病的加齢との兼ね合いの中で、生理的変化の範疇に入っていく方ではないかということですね。それに病的変化が加わってくると、どうしてもエリートの中へ入り得ない可能性ができてくる。そういう意味ではないかと思うのです。しかし、エリート老人というのは、少なくとも10%から30%、今日、ご意見が出ましたように、100歳以上まで生きて、ある程度のADLを保つことができる。しかも、若干の社会参加、活動もできるという方がおられるということです。これにも限界があって、人間の寿命は何歳までかということですが、おおむね120歳ぐらいではないかといわれているのです。この辺、田内先生、いかがでしょうか。寿命の限界といえますか、先生の今日お話になった誇り高き天寿を目指してという……。

〔田内〕 質問が大変難しくてうまくお答えできませんが、私は百歳老人を自分で直接検索したわけではありません。ただ先輩をはじめいろいろな方々から資料をいただいて、それを検討させていただいたということにして、ほんとうに一人人間はいくつまで生きれるのか、私はこの地球上でこういうような生活をしている方々は、現在はこのくらいだが、まったく別の環境にその人があれば、また別のことになるのではないかとひそかに思っております。しかし、人間はこの地球上に生まれて、ちゃんと生活できるように進化しており、まったく別の質的に変わった環境を考えることはもちろんできないでしょう。私は先ほど受精卵という言葉を使いましたが、妊娠中の胎児の生活環境というものが若干変われば、生まれたときの細胞、それから成熟期の細胞の数がもう少し多い人ができないかなと思っております。そうしますと、もう少し長生きができるのではないかという気もします。今まで栄養状態とか生活環境と老化——老化といいますが、私が申しますのは生理的老化の動きとの関係を見ておきますと、少なくとも現状では、生理的老化を延ばす、要するに老化を抑制するような栄養環境が、逆に病的老化を促進しているようなことをしばしば考えなければならぬような状態であります。

たとえば、今、日本人の平均寿命が80歳近くな

っております。世界で一番だといいますが、私はこの状態がいつまでもつづくとは思っておりません。今の若い諸君がやっておりますような生活が続きますと、いずれは病的老化が進んで、平均寿命が短くなるのではないかという気持ちをひそかにもっております。アメリカ人と日本人との比較では、私の過去の成績を見ておきますと、私のいいます生理的老化は、過去の日本人よりもアメリカ人のほうが少なくとも遅れております。しかし、それに対し病的老化はアメリカ人のほうが早く進んでおります。そのようなわけで、全体の平均寿命はアメリカ人のほうが短くなっているというようなわけで、今、日本人の生活環境がアメリカ式、欧米式になっておまして、今の若い諸君が高齢者になった場合、ほんとうに病的老化が強くなりすぎずに済むのかという心配をいたしております。

また、祖父江先生からは120歳はどうだという話ですが、これは、何と行ってご返事していいかわかりませんが、少なくとも現状では110歳とか120歳あたりでしょう。泉さんが120歳でしたね。あれもあやしいと言う人があります。今日お集まりの方は偉い先生ばかりですが、いつもなら、こういう話をするときには、私はウイスキーのオールドパーの152歳のトーマス・パーを出しますが、あれはほんとうの152歳ではないようです。ウィリアム・ハーヴェイが解剖しましたところ、大変若々しかった。解剖所見を聞いておきますと、年齢は100歳にもなっていないかなあという気がいたしております。

〔司会〕 ありがとうございます。今の先生のお話にも関連しますが、日本が今、最長寿命とされている中で、これに警告を発している著書が出ております。41歳寿命説というのです。これがベストセラーになっているようです。今、田内先生からお話のことは大事なポイントだと思うのです。生理的老化と病的老化の兼ね合いということですが、それが脳においてどのように発現してくるかということが、寿命と大きな関連があるのではないかとということも考えられます。病的老化の背景にはいろいろなものが入ってくると思います。それには細胞自体の代謝の問題も入ってくるでしょうし、あるいは血管系の異常、動脈硬化などの問

題も入ってくるだろうと思います。先ほど田内先生がおっしゃった神経細胞自体が持っているpotencyの問題もあるでしょう。胎児の時期に分裂がもう1回多く起これば、100億の細胞が200億になりますから、これは大変な変革になります。しかし現在では、人間である以上、その分裂は起こらないということになっているので、数は大体限られていると思います。

どうでしょうか、何かほかにご意見、あるいはご質問がありますか。

〔佐藤(徹)〕 田内先生にお伺いして、お教をいただきたいと思うのです。いわゆる生理的的老衰死と病死のことについて、先生が長年のご研究の中で、先ほど死因調査の中で、いわゆる老衰死として何%かがあることをご報告されました。これは確かに臨床死因として老衰死という報告がかなりのパーセントあります。また、病的に、あるいはいろいろ検索をしてみても、明確な死因につながる病気がないというようなのが7%ぐらいあるという浴風会のご報告もあります。また一部には、死因として検索が不十分なだけで、いわゆる生理的的老衰死というものはあり得ないのではないかとというようなことをいっておられる学者さんもおります。田内先生の長年のご研究の中では、ほんとうに生理的的老衰死というのは、祖父江先生の120歳までどうだろうかということにつながるお話なのですが、明確な死につながるような病気が起こらなかったら、どの辺までつものだろうか。田内先生のお話でも、たとえば生命に直接につながるような脳幹部の細胞は比較的、いわゆる加齢的变化をしない。生命に直接つながって、胎児の時分から生命現象を営むような細胞についてはあまり、いわゆる死につながるような老性変化というものが少ないというようなことから考えても、病気がなければどこまで行けるのかという話にもつながるのですが、逆な意味で生理的的老衰死はあり得るかという質問に変えて、先生にお教をいただきたいと思います。

〔田内〕 これも賢問愚答になるとと思いますが、私ども、百歳老人を自分で直接見たわけではありません。文献、あるいは先輩の成績を見ておりますが、108歳、109歳というところで、ほんとうにどうみても死因がわからない、臓器の萎縮しかほ

かに考えようがないというようなケースを見て、私どもはこういうのが老衰死かなと思っております。しかし、これはすべて解剖所見のみで見ておりますので、解剖した病理の先生の主観がある程度は入っております。たとえば、外国の百歳老人の文献を見てみますと、ほんとうの老衰死というような診断があんまりついておりません。むしろ、日本の病理解剖の報告のほうが、老衰死という言葉を使っているように、私は昨年の百歳老人の検討をするときに気がつきました。しかし、どうしても何か死因としての病名をつけなければならないとなると、結局、軽い肺炎でも死因だというようなになっていくのでしょうか。祖父江先生より最初にご紹介いただいた「GERONTOLOGY—NEW HORIZON—」、この本にいろいろと私どもが検討した文献を参考にしてみたいと思っております。

生理的老化と病的老化ということの違いということにはまたいろいろ問題がありまして、特に脳の場合には大変な難しい問題があるのではないかと考えております。今のご質問に答えるには不適当なご返事になったと思いますが、お許しいただきたいと思っております。

〔司会〕 ありがとうございます。

そのほか、特に何かございますか。

〔半田〕 浜松労災病院の半田です。私の質問は少々見当外れかもしれませんが、三十数年前までは、70歳は古来稀なりといったものです。その観点からいいますと、その当時、おそらく75歳、80歳ならば、現在の100歳、95歳に相当すると思えますが、その当時の75歳以上の人の脳の解剖と、今の95歳以上の人の解剖の所見でどのような差があるのか、そのような比較はないでしょうか。こういうことをいいますのは、もし今、祖父江先生がおっしゃいますように120歳まで生きられるようになってきますと、現在、100歳の脳とか95歳の脳を特別視していますが、これが120歳ぐらいに上がるかもしれません。

〔司会〕 どうもありがとうございます。いかがですか。昭和20年初期は平均寿命は50歳だったんですね。おっしゃるように、その頃の70、80歳の人は現在の100歳以上の価値があるのではないかとことなんですが、田内先生あるいは佐藤

先生、よくそのころから見ておられるから……。

〔佐藤〕 最長寿命と平均寿命との考え方で考えられると思います。最初生まれたとき、仲間が100人いるとしますと、100歳までの間にだんだん仲間が減っていきまますね。今から何十年前かは乳幼児の死亡率も多かったし、結局、途中で平均寿命が低かった（生存率が低い）というのは、老化の過程は同じだと思ひます。途中で病気で死んでしまったから平均寿命が短かっただけのこと。

〔田内〕 平均寿命が40歳とかいわれる明治時代でもまた、もっと若いずっと昔でも、私は百歳老人というのは絶対になかったとは思ひません。いたのではないかとと思ひますが、記録がございせん。といひますのは、やっぱり病気がまったくなければ、少なくとも100歳前後までは生きられるのではないかと。しかし、これはその人の成長するときの栄養状態はじめ生活環境、それから高齢になってからの環境も影響いたしまししょう。しかし、ある程度生理的な老化でも若干の生理的変動範囲内では動くと思ひております。病的老化がなければ、ある程度の年までは生きていられるのではないかとと思ひております。

〔司会〕 それでは、先生、どうぞ。

〔半田〕 新聞をみますと、10年ほど前までは100歳以上というのはわが国では数百人しかいなかった。今は3,000人以上いるといひます。そこで、昔の75歳ぐらいが今は90歳ぐらいに相当するのではないかとこのことことう質問をしていられるわけです。

〔佐藤〕 価値としてはそうだと思ひますが、科学的な老化の過程とか何と何かという、やはり……。

〔半田〕 その時分の80歳位の人の脳の病理所見はないですかと聞いているのですが。

〔佐藤〕 私どもは40年前、30年前の、たとえば今回、小脳の細胞を見るときは、私どもはヘマトキリシン・エオジンの標本というのは腐りませんのでちゃんと持っておりますが、そのとき、95歳の方はやはり95歳です。この地球の上に95年間生きていたという意味で、私は同じだと思ひます。ただ、価値が違ひます。今は3,000人の仲間がいますが、そのときは超エリートでした。住む家も違ひますし、最後の死因が肺炎であるというよう

な点も考えまして、すき間風の吹くような部屋にいれば、わずかな肺炎でも死んでしまひますし、栄養状態も違ひるので、致命的になる病気というもの、何十年前と今日ではかなり違ひるのではないかとこのように私どもは考へております。現在は寿命とか最長寿命とかということのいうときには、必ず最長寿命と生存率という表をまず先に出して、今から何十年前は、60歳になったときは仲間は100人のうち40人ぐらしかいない。ところが、これから数十年後は、80歳になつても一緒に生まれた人がほとんど90%ぐらいいるのではないかとこのように、一応、理論的には考へております。

〔司会〕 ありがとうございます。

簡単にお願ひします。時間が大分なくなりましたので……。

〔植村〕 浜松医大の植村ですが、今のお話で、結局、人間がどこまで生きられるかということ、それからそれが何によって決定されるかということ、いろいろといわれていると思ひますが、病気を全部なくしても100歳に終焉するというのが大体定説だと思ひます。あとは標準偏差の問題です。ただ、そのときにほんとうに人種差があるのかという問題とか、それから、たとえば北半球と南半球とか、気候の差があるかどうかという問題です。

それからもう一つは、病気をなくせばぎりぎりのところまで生きられるというのが消極的にあるのですが、逆に遺伝子でどこまで決まっているかわかりませんが、それを少しでも延ばせるかというのが次のテーマになってくると思ひます。それで、ご承知のように、今、PETとかSPECTとか、いろんな血流測定が可能になると、たとえば同じ人間でも、本を読んでいるときと声を出して読むときというのは脳血流が違ひるのです。そうすると、何もしないでぶらぶらしていると、どんどん神経細胞もatrophyするのでしょうか、目いっぱい使うとかかなりのところまで頑張れる、そういうこともあると思ひます。私はこの間、92歳のご老人にお会いしましたが、40歳のときから20～30分ジョギングをして、既に55年間やっているという方が、まさに70歳ぐらい

の若さでびんびんその辺をはね回って、飛びはねて体操をなさるんですね。そういう生活環境にあったからということこそが、遺伝子が決定する最終のところまで行く可能性がある。

そうすると、われわれがこれから取り組まなくてはいけないのは、ただ消極的に病気の数を減らすのではなくて、むしろ積極的に与えられた寿命の中で細胞が最後まで生き延びるということになってくると、24時間の中で一体どのくらい血流が豊富な状態に保っているか、そこをどのくらい使っているか。そういう意味での、今度は生活環境の違いと老化現象とがほんとうにどのくらい関連するのか。やっぱりその辺のところを、そして、そこがまた病理学とくっついてきたときに、何かもう少しいえるような気がしたのです。

〔司会〕 ありがとうございます。大変重要な問題をうまくまとめていただいたわけですが、時間がございませんので、この問題は非常に重要でございますが、置いておいて、今後のテーマにさせていただいたらどうかと思います。

最後に一つだけ、このパネルディスカッションを始めるときに私が申しました性差の問題、男と女。これは、実は百歳老人も数的に女の方が男の4倍多いのです。それから、今日、お話を聞いておられてもおわかりのように、百歳老人の脳の中で見ていただいた症例も女性が圧倒的に多いわけです。今日、いろいろなサゼスションがございましたが、特に田内先生は性差の問題をお触れいただきました。男の方でエリートで100歳を超えたら、アルツハイマー型になる可能性は非常に少ないというサゼスションもあったかと思うのです。女の方は、アルツハイマー型痴呆になるポテンシャルが高いということだと思っております。これはまだ一つの考え方だけであって、実証はできない。もっと数を増やさないと実証できないと思います。最後に田内先生か、あるいはお三人、どなたでも結構ですが、性差の問題について何かご意見をいただけますか。

〔佐藤〕 先日、名古屋市で開催されました長寿科学シンポジウムのときに、老化に性差はあるかということについてちょっと触れましたのですが、結局、最初の遺伝子で決められている最長寿命には性差はない。ただ、途中、生物としてもっ

とも基本的な種族保存という役目を考えるとき、その可能性のある期間だけ女性は病気にかかることから保護されるような仕組みになっているので、その分だけ病気にかかるのが遅れると考えられています。血管の病変でも女性は更年期後から起きてくるので、遅れて発現する分だけ女性が長生きするのであって、最初から持っている能力は同じであろう。ただ死ぬ病気が違う。かかる病気が違う。それがどのように致死的であるかによって、平均年齢の性差が出てくるのではないかと。そのように、私は思っております。

〔司会〕 稲垣先生、ひとつご意見、何かございましたら、特に痴呆の発現について。

〔稲垣〕 確かに、今日、私が発表したデータでも、女性に痴呆が高率にみられました。長谷川先生、柄澤先生ほか諸先生が発表しておられますが、それも同様のデータであります。しかし、なぜそうであるかはまだ明らかではありません。一つは、一番よくいわれておりますのは、現在の80歳とか、あるいは90、100歳の女性は、いわゆる学歴が比較的低学歴であったというような点がございまして、そういった女性の大部分は専業主婦であったと考えられます。それに対して男性は社会に出て、いろいろなストレスとかかわっており、絶えず頭を使っています。だから、女性のほうが痴呆が多いのではないかと考え方もございます。

〔司会〕 ありがとうございます。

まだ、たくさんご意見、あるいはご質問があるかと思いますが、若干時間も過ぎましたので、この辺でこのパネルディスカッションを終わりたいと思います。きょうは「百歳老人の脳をめぐる」ということで、百歳老人を対象としてさまざまな角度から検討していただきました。人生80年時代において、百歳老人の方がどういう臨床病理学的な背景を持っているかということ、また、痴呆の発現についてどのように考えたらいいいのかということなど、貴重な資料や意見を出していただいたと思います。3先生の熱心なご発言、特に豊富な資料に基づいて、わかりやすくお話いただきましたことに感謝申し上げます、ありがたく存ずる次第です。パネリストの先生方、どうもありがとうございました。また、聴衆の方々からも貴重なご

意見ご討論をいただきありがとうございました。 ます。
これでパネルディスカッションを終わりたいと思い

第4回近畿老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.

亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.

尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.

西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.

世話人
Organizers

稲田 満夫
Mitsuo INADA, M.D.

今泉 昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.

川村純一郎
Jun-ichiro KAWAMURA, M.D.

木村 淳
Jun KIMURA, M.D.

小松 隆
Takashi KOMATSU, M.D.

澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.

高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.

中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.

西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.

早川 徹
Toru HAYAKAWA, M.D.

東 雄司
Yuji HIGASHI, M.D.

三好 功峰
Koho MIYOSHI, M.D.

山鳥 重
Atsushi YAMADORI, M.D.

今井 輝国
Terukuni IMAI, M.D.

上田 聖
Satoshi UEDA, M.D.

菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.

駒井 則彦
Norihiko KOMAI, M.D.

堺 俊明
Toshiaki SAKAI, M.D.

高橋 桂一
Keiichi TAKAHASHI, M.D.

高柳 哲也
Tetsuya TAKAYANAGI, M.D.

中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.

額田 忠篤
Tada-atsu NUKADA, M.D.

半田 讓二
Joji HANDA, M.D.

松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.

山口 武典
Takenori YAMAGUCHI, M.D.

湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.

事務局
Secretariat

大阪大学医学部神経精神科
Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School, Osaka

(敬称略 五十音順)

クロイツフェルト・ヤコブ病 研究の最近の進歩

Recent Progress of Studies on
Creutzfeldt - Jakob Disease

九州大学医学部脳神経病研究施設病理部門／教授

立石 潤*

1. はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は遺伝性のゲルストマン・ストロイスラー病 (GSS), ニューギニアのクールー, ヒツジのスクレイピーとそれが伝播したミンク脳症, 牛海綿状脳症 (BSE) とともに遅発性感染症の特異な一群を形成する。いずれも数年から数十年にわたる長い潜伏期間をもち, 感染因子は既知の病原体とはまったく異なる性質を示し, 最近では遺伝子異常の関与が注目を集めている。

2. 病原体とプリオン仮説

病原体はまだまだ不明であるが, 以下の共通の特性を示す。①生物学的には炎症や免疫反応を伴わず, 電顕的にも病原体は認められない。②物理的不活化処理法である高熱, 紫外線, 放射線, 超音波などに強い耐性を示し, ③化学的にも強酸, 強アルカリ, 消毒剤に耐性であるが, 蛋白変性剤や界面活性剤には弱い傾向がある。

そのため Prusiner ら¹⁾ は, 蛋白質のみから成る感染粒子 “Prion” を提唱し, その蛋白 (PrP) が感染性分画の主成分で, PrP の取量は感染力価に比例し, PrP を変性させる処理で感染力価も変動することを示した。PrP は多くの正常細胞がもつ遺伝子により作られる正常型と, 感染細胞で大量

に作られる感染型に分かれ, 両蛋白のアミノ酸配列の一次構造は同一であるが, 感染型 PrP は蛋白分解酵素に抵抗性で, 脳内にアミロイド線維およびその集合体である大小のクールー斑を形成する。両 PrP の差が生じる機序はいまだ不明である。

PrP 遺伝子にはヒトおよび各種の動物で塩基配列に僅かな差がみられる。またマウスでは, 系統により感染実験の際の潜伏期間に大差がみられるが, この差は PrP の 2 カ所の塩基配列の差によることが判明した²⁾。続いてヒトでも同様の検索が開始され, CJD および GSS で 6~7 カ所の塩基の置換が報告された。そのうち疾患特異的な置換は英, 米の 2 家系³⁾ とわが国の多数の GSS 家系⁴⁾ でみられた PrP の 102 番目のプロリンがロイシンに変わる置換であった。これは GSS 患者のみならず健康な家族にも認められ, また, 孤発性 CJD と思われていた患者の家族にもみられることがある⁵⁾。後者の孤発例は retrospective に調べると臨床経過は長く, 小脳性失調症状が前景に立ち GSS 的であり, 脳内に大形のクールー斑がみられる症例が多い (表 1)。したがって, 孤発性 CJD と思われた症例にも遺伝的背景をもつものがあり—CJD-KP (クル斑) 群—, 臨床経過も GSS に近い。

*Jun TATEISHI, M.D.: Professor, Department of Neuropathology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

表1 CJD病群の分類

病 群	全 経 過	小 脳 性 性 失 調 で 発 病	ミオクロームス, 脳 波 に PSD	クル斑陽性症例 ／出現数	プリオン蛋白 102番アミノ酸
CJD	1年前後	稀	多い	稀 / 少ない	proline
CJD-KP } GSS }	4～5年	多い	約半数に みられる	ほぼ全例 / 少～ 多い	leucine

プリオン蛋白の102番目の1塩基置換がもつ意味は不明であるが、①クールー斑の形成に関与する、②GSSの家族性発病を規制する、③GSSの発病因子であるなどの仮説が考えられる。孤発性CJDにこの置換は起こらず、CJDとGSSの発病因子はほぼ同一であることから、③は否定的で、GSSの家族性多発とクールー斑の存在は①、②を示唆する。いずれにせよ他の疾患や対照群にはみられず、末梢血から検査ができることからGSSの臨床診断に寄与するものと思われる。

さらにPrPの蛋白質レベルの検索は抗PrP抗体を用いて行われ、患者の脳および脊髄乳剤のWestern blottingによりPrPが検出される。CJD感染マウスでは、脾、リンパ節、胸腺、小腸からも検出が可能である⁶⁾。また、ホルマリン固定、パラフィン包埋組織切片を蟻酸処理後、免疫染色を行うとPrPの大小顆粒が特異的に染色される。大顆粒はクールー、GSSに多発するクールー斑に相当し、小顆粒はクールー斑がないといわれていたCJDにも認められる。PrP顆粒の出現率は臨床経過の長短に比例し、1年以内に死亡した急性症例では陰性、それより長い慢性症例ではほぼ全例に認められた⁷⁾。これは他の疾患や正常対照群には認められず、疾患特異的であるので病理診断の決め手となりうる。したがって、診断が困難であった症例のパラフィンブロックが残存しておれば再検討が可能である。CJD感染マウスでもPrP顆粒が高率に証明されるので、伝播実験の成否の判定に用いることができる。

3. まとめ

プリオンがCJDの病原体であるとの結論はま

だ出ないが、最近のPrP遺伝子の知見はこれに近づきつつある。さらにPrPは臨床、病理診断に役立つつつある。

文 献

- 1) Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136-144, 1982
- 2) Westaway D et al: Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. *Cell* 51: 651-662, 1987
- 3) Hsiao K et al: Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 338: 342-345, 1989
- 4) Doh-ura K et al: Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 153: 974-979, 1989
- 5) Doh-ura K et al: Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Ann Neurol* 27: 121-125, 1990
- 6) Kitamoto T et al: Organ distribution of proteinase-resistant prion protein in humans and mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Gen Virol* 70: 3371-3379, 1989
- 7) Kitamoto T et al: Immunohistochemical confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease with a long clinical course with amyloid plaque core antibodies. *Am J Pathol* 131: 435-443, 1988

パーキンソン病の 知的機能障害

Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease

信州大学医学部第三内科／教授

柳澤 信夫*

James Parkinson は、その原著 (1817) において本病では知能は侵されないと述べた。しかし、近年の、① Parkinson 病患者の経過の長期化、② 知的機能に関する理解の深まりと、生理・形態・生化学的検索手段の発達によって、本病の痴呆あるいは個別の知的機能障害が高率に認められることが明らかとなった。しかしなお、その具体的な内容、発現機序、責任病変については、整理された共通の理解はない。

われわれは近年、関連病院における臨床調査を行っており、また、従来の運動機能の生理学的検討にひきつづき前頭葉機能に注目した認知機能の検討を行っているので、今日は、①従来の研究の review、②臨床調査からみた本病の痴呆の実態、③薬物、とくに抗コリン薬が痴呆を促進させるか否か、④前頭葉機能、とくに概念の切り換え、保持機能などについて述べる。

1. Parkinson 病の知的機能研究の流れ

知能障害の責任病変としては、①大脳皮質の Alzheimer 型病変 (12~29%, Jellinger, 1987)、②Meynert 核の病変 (アセチルコリン系)、③中脳辺縁系・前頭葉系の病変 (ドパミン系)、④青斑核の病変 (ノルアドレナリン系)、⑤縫線核の病変 (セロトニン系) などがあげられる(表1)。いずれも、本病では正常の老化に伴う変化を超え

表1 特発性 Parkinson 病の知的機能障害の責任病変

1. 大脳皮質の Alzheimer 型病変
2. Meynert 核の病変 (ACh 系)
3. 中脳辺縁系・前頭葉系の病変 (DA 系)
4. 青斑核の病変 (NE 系)
5. 縫線核の病変 (serotonin 系)

て著しい病変が認められ、いくつかの病変については神経伝達物質の減少と痴呆が相関すると報告されている。

本病の痴呆の頻度は報告により大きな差があるが、Pollock & Hornabrook (1966)²⁾ の 21%、Marttila & Rinne (1976)³⁾ の 29% が妥当な数値であろう。ただし Rinne らは、血管障害性パーキンソニズムを対象に含めており、Parkinson 病のみの場合よりも高い数値が得られた可能性がある。なお、近年の本病の知的機能の検索においては、進行性核上麻痺などの多系統萎縮症、血管障害性パーキンソニズムなどの除外に意を用い、典型的な Parkinson 病のみを対象とするように症例が選ばれている。したがって、Alzheimer 病や diffuse Lewy body disease など早期から痴呆が目立つ疾患も含まれる可能性は少ない。

本病の痴呆に相関する因子としては、中核症状の重症度、とくに bradykinesia と相関するとい

*Nobuo YANAGISAWA, M.D.: Professor, Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto.

表2 パーキンソン病「痴呆」調査用紙

_____ 病院

患者氏名 _____ 男・女 _____ 歳 (M T S _____ 年 _____ 月 _____ 日生)

ID番号 _____

病院毎の症例番号 (前回調査票の患者氏名の上到手書きしてある番号) No. _____

疾患背景

発症 昭和 _____ 年 _____ 月 (経過年数 _____ 年 _____ 月)

現在の重症度 Yahr _____ 度

服薬歴

L-DOPA 約 _____ 年 (現在服用 有・無)

抗コリン薬 約 _____ 年 (現在服用 有・無) 薬剤: Artane 他 (_____)

amantadine 約 _____ 年 (現在服用 有・無)

bromocriptine 約 _____ 年 (現在服用 有・無)

合併症 (既往, 現有を問わない)

高血圧 有・無・不明

糖尿病 有・無・不明

高脂血圧 有・無・不明

痴呆検査 (前回調査における痴呆の有無: - + ++ +++)

平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 検者 _____

DSM-III	障害	Mini-Mental Test	皮質・皮質下の鑑別	症候
A	有・無	Orientation 時間 _____ 点 場所 _____ 点	失念	有・無
B	(1) 有・無 (2) 有・無 (3) 有・無 (4) 有・無	Registration _____ 点 Attention & Calculation _____ 点 Recall _____ 点	bradyphrenia 無気力 抑うつ	有・無 有・無 有・無
C	有・無	Language 命名 _____ 点	集中力低下	有・無
D	有・無	復唱 _____ 点	易怒性	有・無
E	(1) 有・無 (2) 有・無	三段階命令 _____ 点 書字命令 _____ 点 書字 _____ 点	記憶力低下 健忘	有・無 有・無
		Construction _____ 点	失語 失認	有・無 有・無
		合計 _____ 点	失行 多幸症	有・無 有・無
		Digit span (順唱) _____ 桁	人格障害	有・無

重症度 (マルで囲む)
軽症 中等症 重症

う報告が多い。そのほか、少数であるが歴年齢、経過年数、高齢発症との関連があるとする報告もある。抑うつとの関連はあるという報告と、ないという報告がある。これらの調査では、WAIS その他既存の知能検査を用いたものが多く、本病では動作性IQが早期から低下する、視空間課題の障害が早期に現れるというのが共通の所見である。

2. Parkinson 病の痴呆に関する臨床調査

われわれは1986年より、信州大学第三内科およびその関連病院において、約300名の患者を対象に各種の臨床調査を続けている¹⁾。1986~1987年の第1回調査において、特別の基準をもうけずに痴呆の有無を調べたところ、経過2年で10.3%、5年で25.2%、10年で34.2%と比較的初期から高率に痴呆がみられるという結果を得た。

そこで1989~1990年にかけて、表2のような

表3 抗コリン薬 (trihexyphenidyl) による知能障害 (%)

	パーキンソン病 (287例)	若年性パーキンソン症 (17例)	合計 (304例)
無	84.0	82.4	83.9
有	1.0	5.9	1.3
不明	15.0	11.8	14.8

調査項目について再度痴呆に関する調査を行った⁴⁾。その結果は、mini-mental test (MMT) で 23 点以下 32.9%，DSM-III-R でなんらかの障害を示したものが 59.0%，そのうち軽症 77.6%，中等症 18.4%，重症 4.1% であった。MMT のスコアと DSM-III の重症度とはよく相関した。臨床的重症度 (Hoehn & Yahr の stage) と MMT の score, DMS-III の重症度はよく相関した (ともに $p < 0.01$)。年齢との関係では、MMT ($p < 0.01$)、DSM-III ($p < 0.05$) とともに加齢とともに知的障害は強くなったが、一方、本病の経過年数との相関はいずれもなかった。

知的障害の内容をみると、計算力、短期記憶、立体図形の模写の障害が目立った。DSM-III では、やはり記憶障害が高率にみられ (50%)、さらに抽象的思考の障害 (33.7%)、判断の障害 (36.5%) が比較的高率に認められた。皮質性痴呆および皮質下性痴呆については、それぞれの特徴的な所見を 7 項目および 6 項目あげて、各項目の有無を問うたが、皮質下性痴呆の項目中精神緩慢 (bradyphrenia) 42.4%、無気力 37.5%、抑うつ 36.4%、失念 34.1%、集中力低下 30.7% が比較的高率にみられ、皮質性痴呆としては記銘力低下 (59.8%)、健忘 (32.3%) のみが目立った。

痴呆の背景要因として、高血圧、L-dopa、抗コリン薬、アマンタジン、プロモクリプチンなどの投薬の有無、投薬期間などいずれも、各種知的機能障害との間に有意な相関を認めなかった。とくに抗コリン薬については、本病剖検脳における Meynert 核細胞の減少、大脳皮質における choline acetyltransferase (CAT) 活性の低下から、抗コリン薬投与により本病の知的機能を増悪させない

かという懸念があり、Duboisら (1987)⁵⁾、Millerら (1987)⁶⁾ はともに急性あるいは慢性に抗コリン薬により Parkinson 病で想起試験の低成績がみられたと報告している。今回のわれわれの調査では、抗コリン薬投薬の有無、あるいは投与期間と調査した知的機能の各項目との間に相関はなかった。ただし、第一次の調査で、抗コリン薬により痴呆が出現あるいは増悪した可能性があるかという問いに対して、287例中 3例 (1%) にその可能性があるという答えが得られている (表 3)。

3. Parkinson 病における前頭葉障害

運動・精神機能の障害について、Parkinson 病と前頭葉障害に共通のものが多。さらに、①前頭葉から線条体への強力な線維結合の存在、②中脳-前頭葉ドパミン経路の存在、③Parkinson 病における前頭葉血流の低下 (Bèsら, 1983)⁷⁾ などから、ここ数年本病の前頭葉機能について関心が高まり研究されるようになった。前頭葉機能のテストとしてよく用いられるのは Wisconsin Card Sorting Test (WCST) である。このテストは概念の形成および切り換えの能力をみるものである。形、数、色の三要素についておのおの 4 つの異なる段階を区別することが要求されるテストであり、Lees & Smith (1983)⁸⁾ は、初期の本病患者において保続性エラー (Nelson 変法) が有意に認められることを報告した。しかしこのテストは、上述のように複雑なもので、その成績は一般の知能検査 WAIS や Raven test の成績によく相関する。したがって、痴呆のある患者の前頭葉機能のテストとしては不適切である。そこでわれわれは二つのカテゴリーについて一段階の基準のみを用いたボタン押しテストにより、反応基準の保持と切り換えの能力を調べた。その結果、Parkinson 病では概念の切り換えの速度に異常はなく、概念の保持に障害があるという結果を得た。そして、その障害の程度は全般的重症度および歴年齢に相関した。

この結果は、1970 年代前半に重ねられた動物実験における、前頭葉の損傷が遅延反応 (delayed response) を障害するという知見 (Divac, 1972 他) によく合致する。

4. 今後の方向

未治療の Parkinson 病患者が、L-dopa 投与によって運動障害の改善のみでなく精神活動も生き生きと活発になることは、L-dopa の開発当初から臨床家が等しく経験してきたところである。知能検査をしてみても、時間制限をはずしたWAIS、運動機能が成績に影響しない Raven の test など L-dopa 治療で改善する。中脳・前頭葉系のみならず、黒質線条体系がどのように知的機能に関与するか、on-off 状態の比較を含めて今後一層検討することが必要である。このことは、いわゆる皮質下性痴呆の実態や基底核の脳高次機能解明に通じる重要な領域である。さらに多角的な検査法の開発と、画像診断の発達による脳内諸核の機能状態の推測が相俟って、正常の脳機能解明に本病の知見が役立つことが、今後一層期待される。

文 献

- 1) 柳澤信夫：内科診療の進歩，パーキンソン病の長期治療．日内会誌 77：1378-1382, 1988
- 2) Pollock M, Hornabrook PW: The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. Brain 89: 429-488, 1966
- 3) Marttila RJ, Rinne UK: Dementia in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 54: 431-441, 1976
- 4) 進藤政臣, 柳澤信夫, 羽生憲直 ほか: パーキンソン病の実態調査—痴呆とその背景因子について—, 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班・1989年度研究報告書, 1990, pp66-69
- 5) Dubois B, Danze F, Pillon B et al: Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. Ann Neurol 22: 26-30, 1987
- 6) Miller E, Berrios GE, Polityneka B: The adverse effect of benzhexol on memory in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 76: 278-282, 1987
- 7) Bès A, Güell A, Fabre N, Dupui P, Victor G, Géraud G: Cerebral blood flow studied by Xenon-133 inhalation technique in Parkinsonism: loss of hyperfrontal pattern. J Cerebr Blood Flow Metab 3: 33-37, 1983
- 8) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain 106: 257-270, 1983

エイズの神経病理学的考察

Neuropathology in AIDS

モンテフィオーレ・メディカルセンター神経病理学部/主任

アルバートアインシュタイン医科大学病理学/教授・兼神経科学部門/教授

平野 朝雄*

1. はじめに

後天性免疫不全症候群 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) は、ヒト免疫不全ウイルス human immunodeficiency virus (HIV) の感染により引き起こされる疾患で、最近10年間に出現し、増加の一途をたどっている人類が今世紀に直面している深刻な問題である。AIDS のテーマの研究は、次々と予想外の知見をもたらしてきたが、神経系を侵す pathomechanism はなお、神秘のベールに包まれている。現在の時点では、系統的に AIDS の神経病理を記載する試みよりも、これまでに私どもがモンテフィオーレ・メディカルセンターで AIDS の神経病理学的検索をしながらたどってきた道のあらましを紹介する方が適切である。

AIDS に伴う神経障害についての報告を初めて聞いたのは1982年の American Neurological Association の総会においてである。この時、ニューヨークとロサンゼルスより男性同性愛者にみられる免疫異常の神経合併症が発表され、珍しい感染症の出現に驚いたが、まさか自分の勤めている病院でもこうした症例の生検や剖検に直面するとは想像もしなかった。ところが、同年末には若い女性で脳内トキソプラズマ症をもった生検例がモンテフィオーレ・メディカルセンターにおける

最初の AIDS として診断され、さらに1カ月後には剖検で確認されることになった¹⁾。1982年より1990年6月までの約8年間に135例の剖検脳についての病理学的検査が行われている。

2. 日和見感染²⁾³⁾

AIDS 患者の中樞神経系障害は、まず日和見感染から気づかれている。約1/3の剖検例に認められる。病原体は不思議なことに、ある種の高頻度にみられ、とくにクリプトコックス症 (図1-A)、トキソプラズマ症 (図1-B, 図2, 3, 4) サイトメガロウイルス症 (図5)、進行性多巣性白質脳症 (PML)⁴⁾ および帯状疱疹ウイルス症が注目される。それに対して、結核、アスペルギルス症、ヒストプラズマ症⁵⁾、MAI (*Mycobacterium avium-intracellulare*)⁶⁾ は稀で各1例のみにしか検出されていない。病変は、AIDS 以外の免疫不全症に伴うものと同様であるが、混合感染、とくに HIV 脳炎との合併がみられる。

3. 悪性リンパ腫 (図6-A, B)⁷⁾

悪性リンパ腫は AIDS の約10%の剖検例に認められている。中樞神経系の原発性リンパ腫のほか、全身性の悪性リンパ腫が脳に転移をきたした例も存在する。腫瘍性リンパ球は一般に B cell 由

*Asao HIRANO, M.D. : Head, Division of Neuropathology, Department of Pathology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA ; Professor, Department of Pathology, and Professor, Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA.

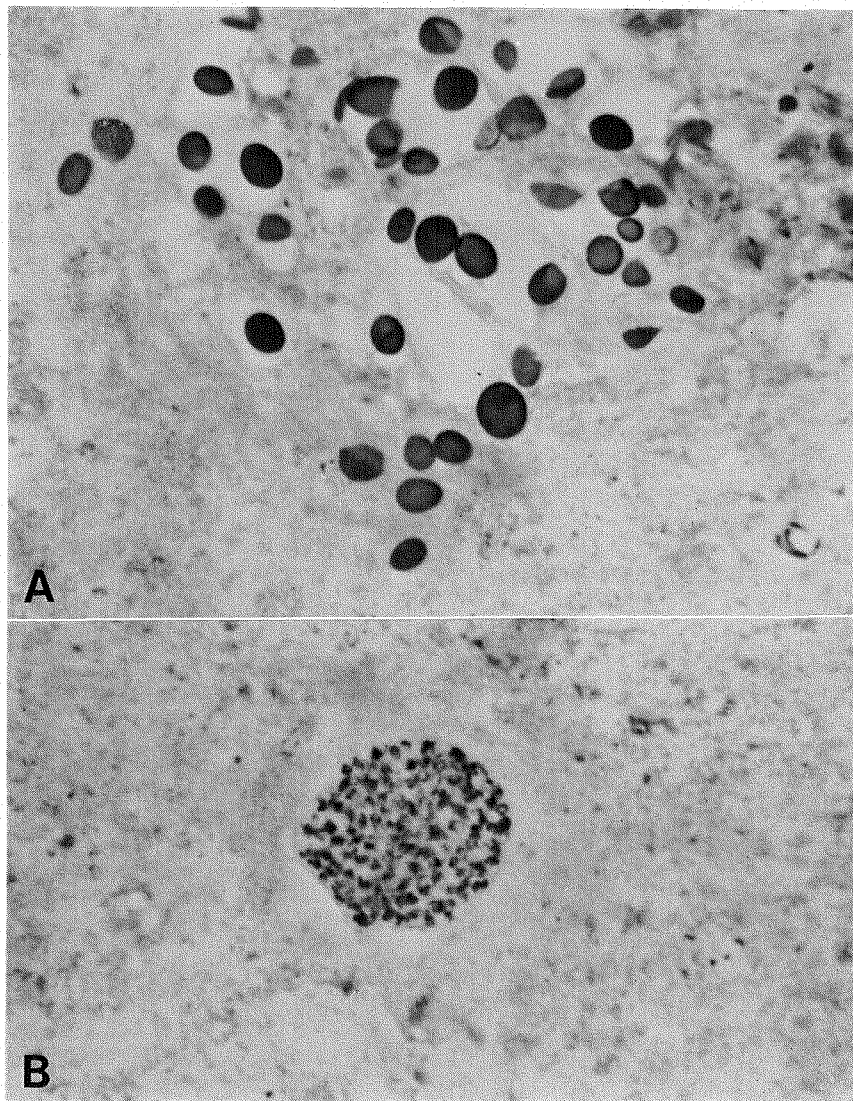


図1 AIDS 患者の脳内病巣で、同一標本に認められた *Cryptococci* (A) と *Toxoplasma* の cyst (B) (Methenamine silver 染色)

来である。小児の悪性リンパ腫も3例に認められている。

4. HIV 脳炎

AIDS の患者の増加に伴って、そのなかに局在性の日和見感染巣のほか、臨床的に AIDS-dementia complex と呼ばれている進行性の痴呆が注目され、その頻度は剖検例の約 1/3 を占めている。CT で脳の全般的萎縮が見られ、剖検で確かめられることも少なくない。光顕上、一般に、

大脳白質に髄鞘の広汎なびまん性淡明化、反応性グリオシス、小血管周囲のリンパ球やマクロファージの集積や組織内への浸潤がみられる。白質のほか基底核およびその他の中枢神経系に病変がみられることも多い。また、ミクログリア結節が認められ、症例のほぼ 1/3 の症例に多核巨細胞が出現する (図 6-B)。HIV が中枢神経組織に存在することは電顕や免疫組織学的検査で確認されている²⁾。HIV は主に多核巨細胞、単核細胞内および細胞外腔に認められる。しかし、神経細胞内に

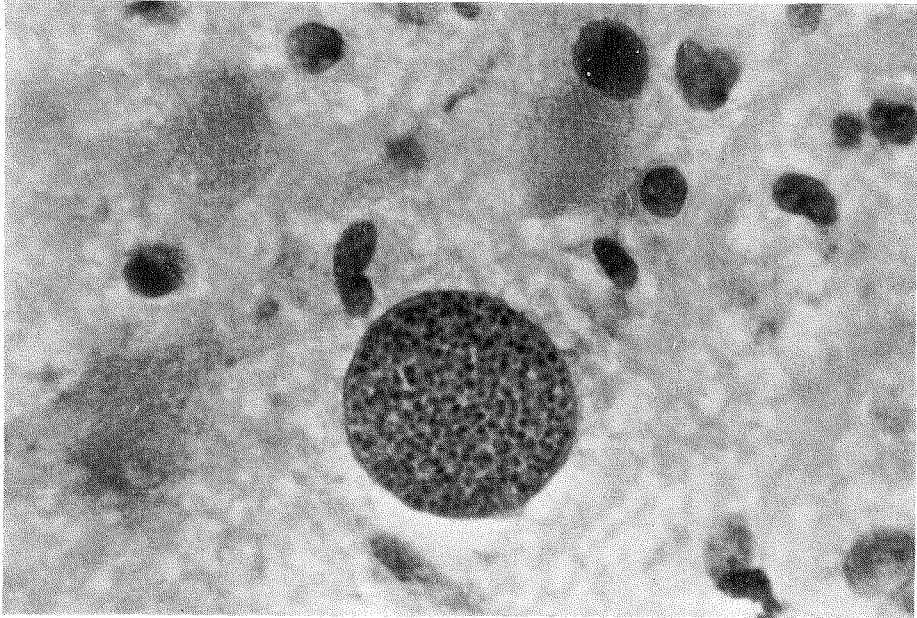


図2 AIDS患者の脳内に認められた *Toxoplasma* の cyst (HE 染色)

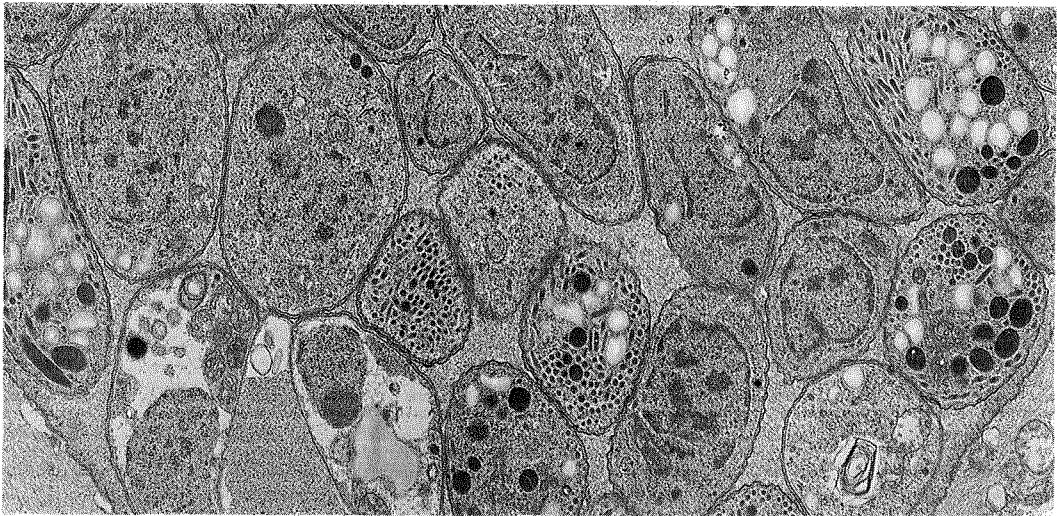


図3 AIDSの患者の脳実質内の cyst の中に群集している *Toxoplasma* の電顕像

HIV の存在を確認した報告はなく、グリアや血管内皮細胞内に存在することについても意見の統一をみていないようである。

5. 脳血管障害

AIDS にも頭蓋内出血や脳梗塞もみられる。しかし一般に、肉眼的に認められる大きな病巣を呈

する症例は少ない。一方、小さな梗塞は少なくなく、光顕で丁寧に検査すると約 1/3 の症例にみられている⁸⁾。塞栓や脳虚血、低酸素症など原因の明らかなものは少数で、大多数は原因不明である。限局性の血管炎や血管壁の肥厚は少数で例外的にしか認められない。一方、基底核および、その付近の血管壁に石灰沈着がしばしば認められ



図4 AIDSの患者の脳実質の病巣に認められた *Toxoplasma* の電顕像
ほとんど全周が反応性の細胞の突起によりとり囲まれている。

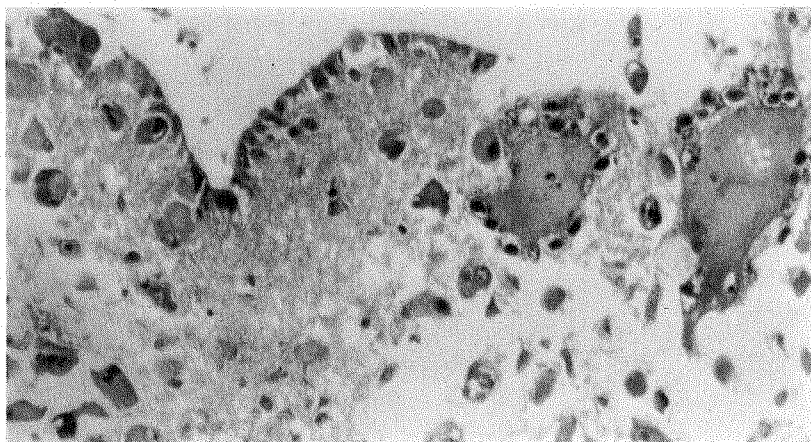


図5 AIDSの患者に認められた第四脳室底部の巨細胞性封入体ウイルス感染症 (HE染色)

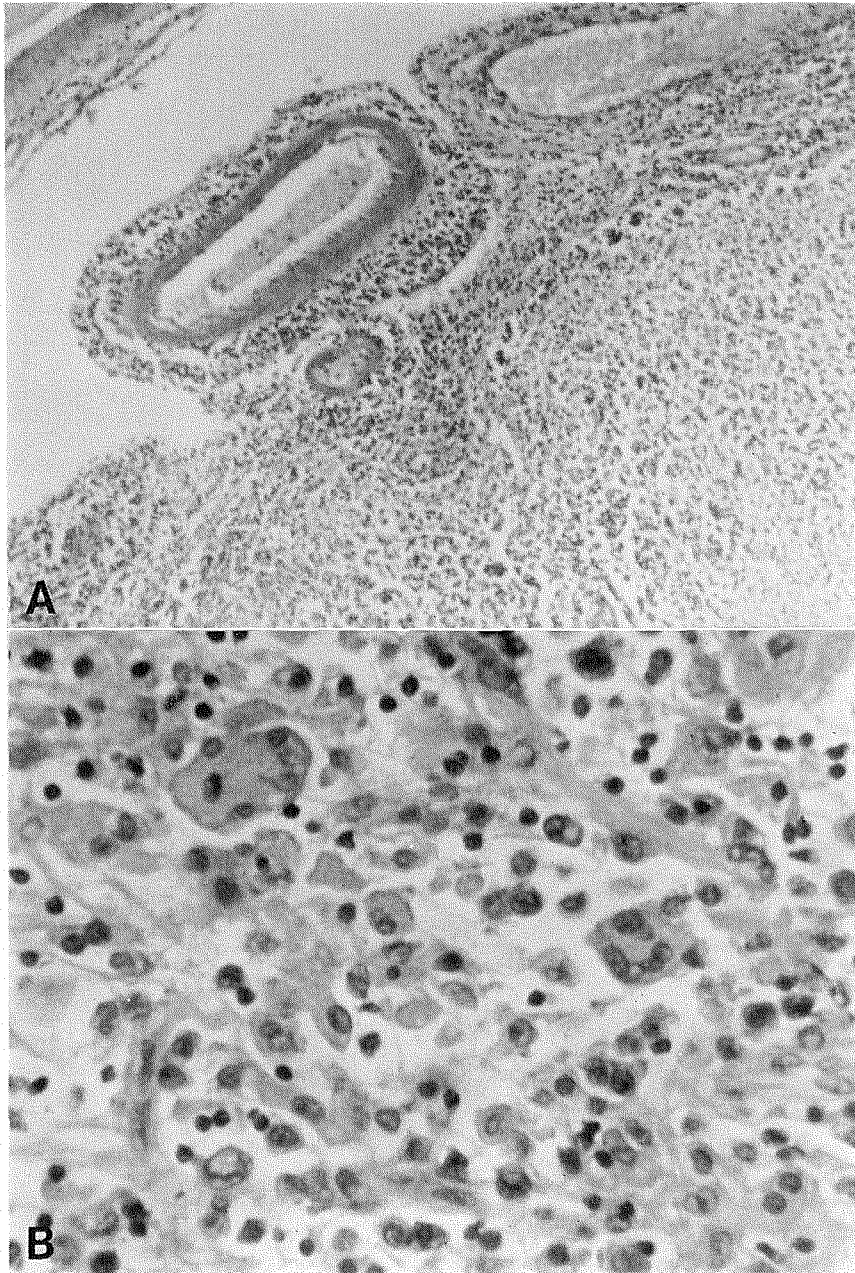


図6 AIDS の患者の頭蓋内悪性リンパ腫
クモ膜下部の浸潤 (A)。脳内リンパ腫の周辺部に認められた多核性巨細胞 (B)。(HE 染色)¹⁰⁾

る。これは成人の淡蒼球には正常で認められるものであるが、AIDS では若年者、とくに小児において高頻度に認められること、淡蒼球のみに限局せず他の領域にも広くみられ、さらに血管壁のみならず血管周囲実質内にも顆粒状沈着物として認

められることが注目される。

6. その他の最近の追加事項

近年、HIVは感染の初期に中枢神経に侵入し、無菌性髄膜炎を生じる可能性が報告されている⁹⁾。

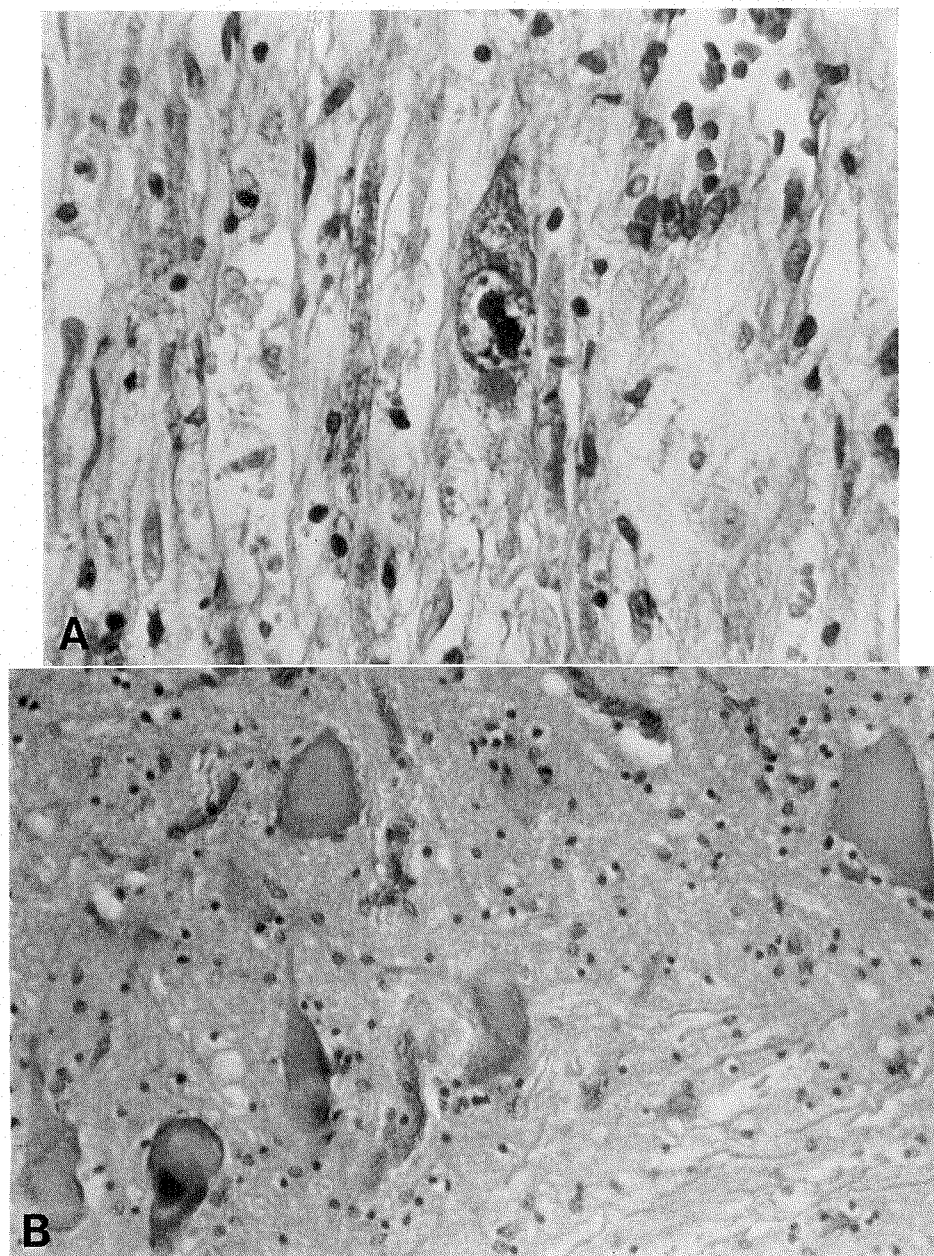


図7 末梢神経障害を呈した AIDS 患者の脊髄根の *Cytomegarovirus* による病巣(A) および腰髄の前角細胞の chromolysis (B) (HE 染色)

最近、小児の AIDS についての症例の解説が当施設より発表されている¹⁰⁾。さらに強度の末梢神経系の病巣を呈した AIDS のサイトメガロウイルス感染症もみられている (図 7-A, B)。

7. おわりに

AIDS の神経病理を追求しておりますと、神経系統の臨床および病理学が本疾患の子後にいかに重要な役割と使命を担っているかを切実に感じさせられる。ニューヨーク市の当病院の多数の AIDS 症例の検査をするのに積極的に参加された

日本の研究者の方々によって得られた所見を、こうして本研究会において、幸にも現在はAIDSの症例に乏しい近畿の諸先生方に御紹介する得難い機会を与えていただきましたことを重ねて御礼申しあげる。この発表が他山の石となれば幸いです。

本研究会の益々の御発展を御祈りいたしましてこの講演を終了させていただきます。御静聴を感謝いたします。

参考文献

- 1) 平野朝雄, 山本 徹: AIDSの神経病理. 脳神経 36: 1136-1137, 1984
- 2) 高松淳一, 山本 徹, Llena JF ほか: AIDSの中枢神経系病変. 神経病理 5: 305(抄), 1984
- 3) Kato T, Hirano A, Llena JF et al: Neuro-pathology of AIDS in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. Acta Neuropathol 73: 287-294, 1987
- 4) 松本禎之, 後藤 恵, 水澤英洋, ほか: AIDSに合併したPMLの神経病理学的および免疫組織化学的検討. 神経内科 31: 196-201, 1989
- 5) 新宅雅幸, 平野朝雄: AIDSに合併した脳 histoplasmosis. 神経内科 28: 659-660, 1988
- 6) 植松右二, 平野朝雄, 水澤英洋: AIDSにみられた脳内 MAI (*mycobacterium avium-intracellulare*) 感染症. 神経内科 28: 550-552, 1988
- 7) Mizusawa H, Hirano A, Llena JF et al. Nuclear bridges in multinucleated giant cells associated with primary lymphoma of the brain in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Acta Neuropathol 75: 23-26, 1987
- 8) Mizusawa H, Hirano A, Llena JF et al: Cerebrovascular lesions in acquired immune deficiency syndrome(AIDS). Acta Neuropathol 76: 451-457, 1988
- 9) 水澤英洋, 平野朝雄: AIDSにおける神経障害. 脳神経 42: 219-229, 1990
- 10) Dickson D, Belman AL, Park Y et al: Central nervous system pathology in pediatric AIDS: an autopsy study. APMIS [Suppl] 8: 40-57, 1989

第4回中・四国老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人 Presidents	小澤 利男 Toshio OZAWA, M.D.	高橋 和郎 Kazuro TAKAHASHI, M.D.
地区代表世話人 Vice Presidents	青木 秀夫 Hideo AOKI, M.D. 石野 博志 Hiroshi ISHINO, M.D.	池田 久男 Hisao IKEDA, M.D. 大月 三郎 Saburo ŌTSUKI, M.D.
世話人 Organizers	大本 堯史 Takashi OMOTO, M.D. 寺尾 章 Akira TERAO, M.D. 中村 重信 Shigenobu NAKAMURA, M.D. 深田 忠次 Tadatsugu FUKADA, M.D. 深田 倍行 Masuyuki FUKADA, M.D. 山田 通夫 Michio YAMADA, M.D. 松本 圭蔵 Keizo MATSUMOTO, M.D. 松尾 裕英 Hirohide MATSUO, M.D. 榊 三郎 Saburo SAKAKI, M.D.	小川 紀雄 Norio OGAWA, M.D. 大田 典也 Michya OTA, M.D. 引地 明義 Akiyoshi HIKIJI, M.D. 小林 祥泰 Shotai KOBAYASHI, M.D. 森松 光紀 Mitsunori MORIMATSU, M.D. 斉藤 史郎 Shiro SAITO, M.D. 竹内 博明 Hiroaki TAKEUCHI, M.D. 柿本 泰男 Yasuo KAKIMOTO, M.D. 松林 公蔵 Kozo MATSUBAYASHI, M.D.

事務局
Secretariat

高知医科大学老年病学
Department of Medicine and Geriatrics,
Kochi Medical School, Nankoku

(敬称略 県別五十音順)

動物における空間見当識障害の作成

—特にそれぞれの脳部位の関与について—

Spatial Disorientation in Animal: with Special
Reference to Brain Areas

高知医科大学神経精神科/講師

山下 元 司*

1. 緒 言

Alzheimer 病の症状のうち痴呆そのものを動物に再現することは困難であるが、空間見当識障害は動物にも再現可能であると考え、迷路学習における空間見当識障害を指標として Alzheimer 病のモデル動物の作成を試みた。

Meynert 核を障害した動物に空間見当識障害がみられ、choline 系の機能低下が重要な役割をもつことがこれまで報告されてきた¹⁾²⁾。Meynert 核からの choline 性投射は前頭葉皮質あるいは頭頂葉皮質に及ぶことが知られている³⁾が、迷路学習でのこの二つの皮質の役割を直接比較した報告はない。そこで、前頭葉皮質と頭頂葉皮質を吸引除去することによりそれぞれの皮質を独立して障害し、その効果を Morris 水迷路⁴⁾で検討した。Morris 水迷路は Meynert 核を起始核とする choline 系の機能を評価するのに適した迷路学習課題である⁵⁾。

2. 対象と方法

手術時8カ月齢の Wistar 系雌性ラット。Sodium pentobarbital 50mg/kg で麻酔後、定位脳手術装置に固定し、頭蓋骨に直径2mmのbar holeを開け大脳皮質をbar holeの大きさに吸引除去した。吸引部位は、前頭葉皮質はA: +8.7mm; L: ±2.5mm, 頭頂葉は A: +6.7mm; L: ±5

mmとした。前頭葉については、直視下に吸引部位が medial frontal cortex と呼ばれる部位であることを確認した。手術後2週間の回復期間において水迷路試験を開始した。

水迷路は Miyamoto ら¹⁾の方法に従った。直径120cmのタンクに水を張り、10×10cmの逃避用プラットフォーム1個を水面下1cmに設置し、さらに発砲スチロールの細片を浮遊させ、動物からは水中が見えないようにした。動物を壁面に向けた姿勢で入水させ、プラットフォームに逃避するまでの時間 (escape latency) を測定した。水迷路課題は午前2試行、午後2試行を3日連続して行った。120秒を経過してもプラットフォームに到達しない場合は人為的にプラットフォームの上に置きその存在を教えた。第4日目にプラットフォームを除去し、動物がプラットフォームがもった象限に滞在する時間を測定した (transfer test)。

統計処理は4試行を1ブロックとし、Newman-Keuls の検定を行った。

3. 結 果

動物は手術後速やかに回復し、迷路試験施行の時には明らかな運動の減退は認めなかった。

迷路学習の結果は図1のとおりである。水迷路試験の第1日目に前頭葉皮質障害動物で対照群に

*Motoshi YAMASHITA, M.D.: Lecturer, Department of Neuro-Psychiatry, Kochi Medical School, Nankoku.

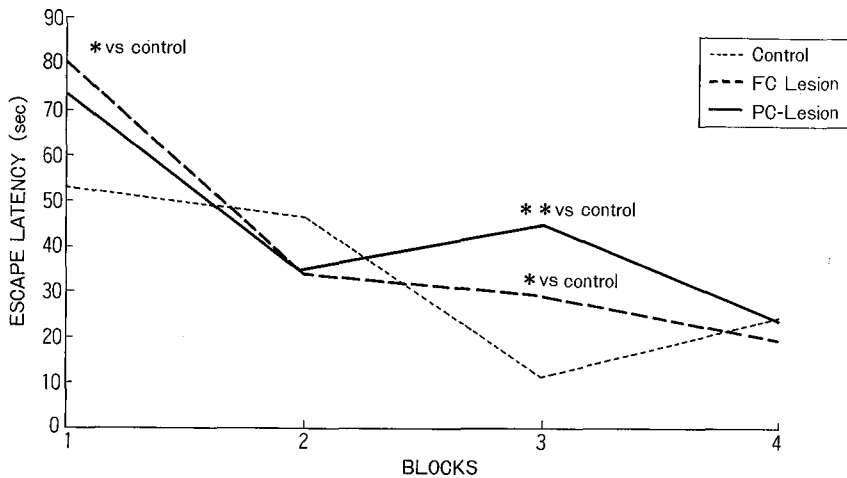


図1 3日目の試行で頭頂葉皮質障害 ($p < 0.01$) および前頭葉皮質障害 ($p < 0.05$) で対照群に比較して有意の逃避潜時の延長がみられた (Newman-Keuls test)。

ESCAPE LATENCY: 逃避場所に到達するまでの時間。最大値120秒。BLOCKS: 1-3 block; 学習訓練, 4 block; transfer test (spatial probe test)。Control: sham operated, FC Lesion: frontal cortex lesion, PC Lesion: parietal cortex lesion。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ 。

比較して逃避潜時の延長がみられた。また第3日には、前頭葉皮質障害および頭頂葉皮質障害の両群で対照群に比較して逃避潜時の延長がみられ、頭頂葉障害群にその程度が強かった。第4日のtransfer testでは、3群に差を認めなかった。

4. 考 察

人間においては頭頂葉障害と空間見当識障害の関係がよく知られている。Alzheimer病患者が比較的早期から空間見当識障害を起こすことはAlzheimer病において頭頂葉が早期から障害される⁵⁾ことの反映であるとも考えられる。一方、前頭葉障害と空間見当識障害との関係はこれまで臨床的には指摘されることは少なく、たとえば、Pick病において見当識障害を認めることは経験しない。

今回の成績では、第3日目の試行でともに頭頂葉障害と前頭葉障害が対照群と比較して有意の逃避潜時の延長を認め、いずれの部位の障害でも水迷路試験においては空間見当識障害をひき起こすことが明らかとなった。両群とも運動障害はみられず、運動領の障害による運動障害の二次的作用で逃避潜時が延長したのでないことを示している。頭頂葉障害のほうが前頭葉障害よりも見当識

障害が強い傾向を示したが、両群の間に有意の差は認めなかった。第1日目の前頭葉障害群の逃避潜時の有意の延長は、有意の変化とみなすより水迷路学習の初期にみられる誤差と考えた。

人間の研究からは頭頂葉障害と空間見当識障害の関係がいられているが、今回の成績からは特定の皮質部位と空間記憶障害の関連を示す結果は得られなかった。

動物を用いた研究で二つの脳部位を同時に比較したものはみられないが、頭頂葉障害でも前頭葉障害でも空間見当識障害がみられることが知られている。DiMattiaらは、頭頂葉障害が海馬障害よりも水迷路の障害が強いことを報告している⁶⁾。前頭葉障害でラットの水迷路学習の障害が示されたのは今回が初めてと思われるが、サルでは主溝領域を障害すると強い空間見当識障害が起こることが明らかとなっており⁷⁾、人間の前頭葉症状の把握については困難な問題があることが改めて示された。

文 献

- 1) Miyamoto M, Kato J, Narumi S et al: Characteristics of memory impairment following lesioning of the basal forebrain and medial

- septal nucleus in rats. *Brain Res* 419 : 19-31, 1987
- 2) 山下元司, 増田泰伸, 池田久男 : Choline 系機能低下による痴呆モデル動物の空間記憶障害—特に水迷路試験について—. *脳と精神の医学* 2 : 338-342, 1991
- 3) Bigl V, Woolf NJ, Butcher LL : Cholinergic projection from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices : a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res Bull* 8 : 727-749, 1982
- 4) Morris RGV : Spatial localization does not depend upon the presence of local cues. *Learn Motiv* 12 : 239-260, 1981
- 5) 山下元司, Lars Gustafson, Arne Brun ほか : 局所脳血流測定による痴呆研究 20年の歩み. *精神医学* 32 : 781-787, 1990
- 6) DiMattia BD, Kesner RP : Spatial cognitive maps : differential role of parietal cortex and hippocampal formation. *Behav Neurosci* 102 : 471-480, 1988
- 7) 小島祥三 : 前頭連合野 II. 破壊による研究 : 新生理学体系12. 高次脳機能の生理学 (鈴木寿夫, 酒田英夫・編), 医学書院 東京, 1988, pp193-194

アミロイドβ蛋白とアセチルコリン

Amyloid β Protein and Acetylcholine

広島大学医学部第三内科/教授

中村 重信*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)の発症機序として、アミロイドβ蛋白の沈着が最初に起こる現象ではないかと考えられている。アミロイドβ蛋白はその前駆体(APP)より生じるが、APPの中でも蛋白分解酵素阻害物質を含むAPP(APPI)がAD発症の上で重要な意味を持つと考えられる。一方、ADではアセチルコリン(ACh)作動系の異常も著明であり、AChを介する治療法も考慮されている。

しかし、APPとAChがどのように関連しているかはほとんど明らかにされていない。本報告では、APPとくにAPPIとAChの関係を三つの方向から検討したので、その結果を述べる。

2. AD患者髄液中APPIとアセチルコリン・エステラーゼ(AChE)活性の比較

AD脳でのAPP mRNAの発現を比較検討したところ、APPIとくに770アミノ酸を持つAPP770の発現がADに比較して増加していた¹⁾²⁾。これを蛋白質レベルで検討し、臨床診断に役立つためにtrypsinでcoatしたdishを用いてELISA法でAPPIの髄液中濃度を測定する方法を開発した³⁾。この方法により、AD患者髄液では脳血管性痴呆患者や痴呆のない神経疾患患者と比較して高濃度のAPPIを含んでいることが明らかになっ

た³⁾。さらに多数例について検討したところ、この傾向は同様に認められた。また、ADをDSM III-Rをもとに軽度、中等度、重度に分けて検討したところ、軽度のAD患者では中等度あるいは重度のAD患者に比較して高値を示した。

一方、AD患者髄液AChE活性は病初期には高値を示すが、進行した重度のAD患者では低下していた⁴⁾。AD患者髄液についてAPPI濃度とAChE活性を比較したところ、 $r=0.54$ で有意な相関を示した。しかし、対照群とAD群を一緒にしてAPPIとAChEの相関を検討したところ、有意な相関は認められなかった。

3. AD脳におけるAChE異常とAPPIの関係

AD脳では、AChEが量的および質的な異常を示す⁵⁾。AD脳のAChEは老人斑コアに多く、シナプスには少ない⁶⁾。正常のシナプスに存在するAChEは球形4量体G4型である。しかし、老人斑に存在するAChEはG4型AChEにコラーゲンの付着したA型のものであった。A型AChEにcollagenaseやtrypsinなどの蛋白分解酵素によってG4型AChEに転換される。CollagenaseによってA型→G4型に転換する際、APPIを加えるところの転換が阻害される。おそらく、APPIや α_1 -antichymotrypsinなどが存在するためAD脳ではA型が多くなるのであろう。A型のコラーゲン

*Shigenobu NAKAMURA, M.D.: Professor, Third Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

はアミロイドβ蛋白に親和性を持つため、老人斑にA型AChEが多くみられるのであろう。また、G4型の産生が減少するためシナプスへ輸送されず、シナプスでのAChを介する神経伝達の歯切れの悪さをきたすと思われる。

4. AChによるAPP発現への影響

培養系(neuroblastoma)を用いて、ムスカリン性アセチルコリン受容体をカルバコールにより刺激した。その結果、刺激後30分頃に*c-fos*, *c-jun*などの癌遺伝子mRNAが発現する。それに続いてAPPのmRNAが増加しはじめ、刺激後8時間でも上昇していた。この増加は蛋白活性化酵素(protein kinase C)阻害薬によって抑制された。これらの実験より、ムスカリン性受容体刺激によって細胞内情報伝達系が活性化され、*c-fos*, *c-jun*の合成が増加する。その産物FOS-JUN複合体はAPP promoter geneのAP-1領域に結合して、APPのmRNAを増加させると考えられる。

5. まとめ

アミロイド蛋白前駆体(APP)とアセチルコリン(ACh)作動系は相互に関係を及ぼし合いながら神経系の機能維持に働いていると考えられる。この相互の調節が破綻してアルツハイマー病を発症させると考えられる。

文 献

- 1) Tanaka S, Nakamura S, Ueda K et al: Three

types of amyloid protein precursors mRNA in human brain; Their differential expression. *Biochem Biophys Res Commun* 157: 472-479, 1988

- 2) Tanaka S, Shiojiri S, Takahashi Y, et al: Tissue specific expression of the types of β-amyloid protein precursor mRNA: Enhancement of protease inhibitor-harboring types in Alzheimer's disease brain. *Biochem Biophys Res Commun* 165: 1406-1414, 1989
- 3) Kitaguchi N, Tokushima Y, Oishi K et al: Determination of amyloid β-protein precursors harboring active form of proteinase inhibitor domains in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients by trypsin-antibody sandwich ELISA. *Biochem Biophys Res Commun* 166: 1453-1459, 1990
- 4) Nakano S, Kato T, Nakamura S et al: Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J Neurol Sci* 75: 213-223, 1986
- 5) Nakamura S, Kawashima S, Nakano S et al: Subcellular distribution of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: Abnormal localization and solubilization. *J Neural Transm* 30: 13-23, 1990
- 6) Nakamura S: Qualitative and quantitative changes of neurotransmitters in Alzheimer's disease. In *Senile Neurodegeneration and Neurotransmitters* (edited by Nagatsu T), Excerpta Medica New York, 1990, pp65-78

痴呆性疾患と周期性脳波異常

—PLEDsを中心に—

Dementing Diseases and Periodic EEG Abnormalities Specifically with Regard to PLEDs

川崎医科大学内科（神経内科）／教授

寺 尾 章*

1. はじめに

痴呆性疾患のなかには周期性脳波異常を示すものがある。なかでも Creutzfeldt-Jakob 病 (C-J 病) の周期性鋭波、亜急性硬化性全脳炎の周期性の複合波、さらに単純ヘルペス脳炎で認められる周期性片側性てんかん様放電 (PLEDs) は有名である。これらの周期性脳波異常が痴呆性疾患の診断の決め手になることも多い。

2. 周期性脳波異常の分類

周期性脳波異常には大別すると、片側大脳半球優位に出現する PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges) と両側対称性に出現する周期性同期性放電 PSD (periodic synchronous discharge) がある(表 1)。PLEDs は Chatrian ら¹⁾の命名によるが、本波形は鋭波または棘波からなり、周期は 1～2 秒で焦点性あるいは半球性である。通常、病巣側の半球上に出現するのが原則で、鋭波のもっとも顕著に出現する部位または鋭波の位相逆転部が病変部と正常組織との境界に一致する^{1)～5)}。

PLEDs の発生源となる主要病変は脳血管障害、脳腫瘍、脳炎などで、脳組織の壊死と強い脳浮腫を伴うことが多い。1973年から1980年の約7年間に、川崎医大附属病院で記録した脳波12,449例の中で、PLEDs を呈した17症例に関連病院におけ

表 1 周期性脳波異常

周期性片側性てんかん様放電 (PLEDs)
周期性同期性放電 (PSD)
三相波
周期性鋭波
burst-suppression pattern
周期性複合波

る 3 例を加えた合計 20 症例について、基礎疾患を検討した結果は表 2 のごとくであった⁴⁾。

さて、PSD には以下の 4 種類がある。

a. 三相波：Bickford ら (1955)⁶⁾ が記載して以来、肝性脳症の診断に有力な所見として知られている。その他、器質的脳障害、代謝異常でも出現することがあり、痴呆と紛らわしい病態の鑑別に本波形は重要である。

b. 周期性鋭波：C-J 病に特徴的な波形で、三相波に似た波形の場合もあり、周期は 0.6～1.0 秒で比較的短い。C-J 病では時に左右差を示し、PLEDs を呈することがある⁷⁾。また、Alzheimer 病の中にも周期性鋭波を示す例のあることが報告されている⁸⁾⁹⁾。

c. Burst-suppression pattern：これは棘波あるいは棘・徐波の群発と、それにつづく平坦脳波が周期的に反復して出現する脳波波形である。生理的に深麻酔時に認められるが、バルビツール

*Akira TERAOKA, M.D.: Professor, Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki.

表 2 PLEDsを示した20症例のまとめ

症 例	性	年 齢	病 名	転 帰
1	F	74	転 移 性 脳 腫 瘍	死亡 (剖検)
2	M	33	〃	死亡 (剖検)
3	F	45	〃	死 亡
4	F	50	〃	死 亡
5	F	61	〃	死 亡
6	F	66	下 垂 体 腺 腫 術 後	回 復
7	F	63	直 腸 癌 術 後 劇 症 肝 炎	死 亡
8	M	44	ウ イ ル ス 性 髄 膜 脳 炎	死亡 (剖検)
9	M	7 M	化膿性髄膜炎後非交通性水頭症	死 亡
10	F	36	急性 ウ イ ル ス 性 脳 炎	回 復
11	F	22	〃	回 復
12	F	13	急 性 散 在 性 脳 炎	回 復
13	F	51	脳 出 血	死亡 (剖検)
14	F	70	ク モ 膜 下 出 血	死 亡
15	M	65	ク モ 膜 下 出 血, 脳 梗 塞 (疑)	回 復
16	M	72	脳 梗 塞	死亡 (剖検)
17	F	75	脳 梗 塞	回 復
18	M	52	外傷性てんかん (急性硬膜下血腫術後)	回 復
19	M	59	外傷性てんかん (脳挫傷術後)	死 亡
20	F	61	特 発 性 副 甲 状 腺 機 能 低 下 症	回 復

中毒, 脳炎, 代謝性脳症, なかでも心停止などによる無酸素性脳症のような重篤な病態や死戦期に出現する。

d. 周期性複合波: 高振幅徐波や, あるいはこれに鋭波が混じって群発的に反復出現するもので, その間隔は5~20秒と長いのが特徴である。ミオクローヌスを伴い, 小児期の痴呆を呈する亜急性硬化性全脳炎で特異的所見として出現する。最近 Brenner ら¹⁰⁾ は, 周期性脳波波形をより詳細に分類し, それらの臨床相関と病態生理につき検討を加えている。

3. 症 例 呈 示

痴呆が疑われたが脳波検査の結果, 肝性脳症および一過性脳循環不全と判明した2症例を呈示する。

〔症例1〕 61歳, 女性。

現病歴: 約半年前より物忘れがひどく

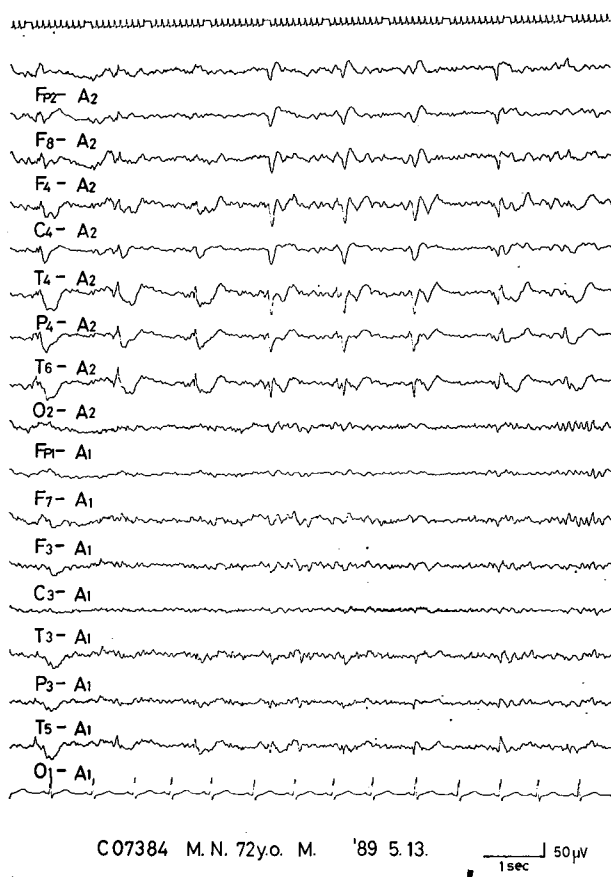


図1 症例2。72歳, 男。右角回領域循環不全
右半球上に PLEDs を認める。

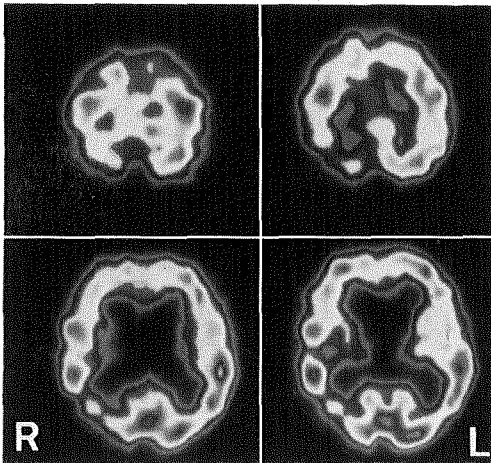


図2 症例2。図1と同時期の¹²³I-IMPによるSPECT所見
右後頭・頭頂領域で集積低下を認める。

なり、最近ではドアの開け方や着衣の仕方がわからない。長谷川痴呆スケールは11.5点で、頭部CTに異常なく、脳波は汎性徐波化を示し、痴呆として紹介受診した。現症：日時の失見当があり、神経系に局在性異常はないが、手指微細運動拙劣で歩行が不安定。経過：入院待機中に病状軽快を認め、脳波所見も改善を示した。診断：肝性脳症（肝内門脈瘤-肝静脈シャント形成）。

〔症例2〕72歳、男性¹¹⁾。

現病歴：突然左顔面と左上下肢に痙攣が出現し救急部入院。脳波で右半球上にPLEDsを認めた。軽快退院したが、4ヵ月後再び左顔面に痙攣

が出現。その後、多弁となり話の内容が辻褄の合わない状態が持続した。脳波で右半球上にPLEDsを認めた(図1)。¹²³I-IMP SPECTで右後頭・頭頂領域で集積低下(図2)、右頸動脈撮影により右角回動脈の循環が乏しく、静脈相でも一部造影された所見を認めた。診断：右角回領域循環不全。本例と同様な病態をTerzanoら¹²⁾は、60歳以上の老年者7名につき、PLEDsに伴う反復性で遷延する錯乱状態、すなわち老年期の一つの特異な、てんかん性症候群として報告している。

4. PLEDs と SPECT 所見

最近、PLEDs と局所脳循環についての報告がみられる¹³⁾¹⁴⁾。このたびPLEDsを呈した6症例にSPECTを行った成績を表3に示した。その結果、PLEDs と局所脳血流量とは必ずしも連結した変動を示さないことが明らかとなった。PLEDsが発作時の脳波波形であるのか、あるいは非発作時の脳波波形であるのかについては、さらに今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Chatrian GE, Shaw CM, Leffman: The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in the EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 17: 177-193, 1964
- 2) Schwartz MS, Prior PF, Scott DF: The occurrence and evolution in the EEG of a lateralized

表3 PLEDsを呈した6症例のSPECT所見

症 例	病 名	PLEDs	¹²³ I-IMP集積
1. A. M. 70歳・M	単純ヘルペス脳炎	左半球上	増加
2. S. O. 66歳・F	Creutzfeldt-Jakob病	左半球上	減少
		↓	
3. M. N. 72歳・M	右角回領域循環不全	右半球上	減少
4. Y. O. 46歳・M	慢性脳炎	左半球上	減少
5. K. N. 70歳・F	複雑部分発作の 二次性全般化発作後	右半球上	増加
6. F. O. 50歳・M	左Todd片麻痺 単純ヘルペス脳炎	右半球上	増加
		↓	
		左半球上	減少

- periodic phenomenon. *Brain* 96 : 613-622, 1973
- 3) 寺尾 章, 俵 哲, 調 輝男, ほか: 周期性片側性てんかん様放電 (PLEDs) を示した転移性脳腫瘍の1剖検例. *臨床神経* 17 : 149-154, 1977
 - 4) 寺尾 章, 安田 雄: 周期性片側性てんかん様放電患者の脳波. *臨床脳波* 23 : 556-564, 1981
 - 5) 寺尾 章, 安田 雄, 河合謹豪 ほか: 周期性片側性てんかん様放電 (PLEDs) の臨床的意義. 大月三郎教授開講 20 周年記念学術講演集, 西日本法規出版, 1990, pp89-101
 - 6) Bickford KG, Butt HR: Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. *J Clin Invest* 34 : 790-799, 1955
 - 7) Kawai K, Yasuda T, Konishi Y et al: Mechanism of occurrence of PLEDs: observations by SPECT and X-Ray CT with lapse of time. *Jpn J Psychiatr Neurol* 43 : 542-543, 1989
 - 8) Ehle AL, Johnson PC: Rapidly evolving EEG changes in a case of Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1 : 593-595, 1977
 - 9) Erkulwater S, Pillai R: Amantadine and the end-stage dementia of Alzheimer's type. *South Med J* 82 : 550-554, 1989
 - 10) Brenner RP, Schaul N: Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *J Clin Neurophysiol* 7 : 249-267, 1990
 - 11) 原 賢治, 安田 雄, 森定ゆみ, ほか: 痲癇発作にて発症し周期性片側性てんかん様放電を呈した大脳循環不全の一例. *臨床脳波* 8 : 552-554, 1990
 - 12) Terzano MG, Parrino L, Mazzucchi A et al: Confusional status with periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): A peculiar epileptic syndrome in the elderly. *Epilepsia* 27 : 446-457, 1986
 - 13) Frank G, Sadzot B, Salmon E et al: Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. In *Advances in Neurology* (edited by Dergado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM et al), Raven Press New York, 1986, Vol 44, pp935-948
 - 14) Lee BI, Schauwecker DS: Regional cerebral perfusion in PLEDs: A case report. *Epilepsia* 29 : 607-611, 1988

記憶障害の臨床

Clinical Studies on Memory Disturbances

兵庫県立姫路循環器病センター神経内科／部長

山 鳥 重*

1. はじめに

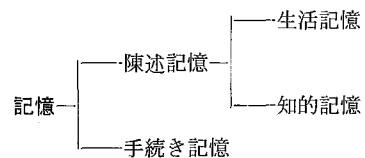
痴呆の症状は多岐にわたり、病像は複雑であるが、中でも記憶障害はその中核症状と考えられており、特に重要である。記憶研究の方法も多様であるが、ここでは臨床的・神経心理学的立場からの研究について現状を報告する。

2. 記憶下位機能とその解剖学的基盤

記憶の臨床研究では二つの問題が重要である。一つは、一般に記憶機能と呼ばれているものが単一の機能ではなく、複数の下位機能からなっていることであり、二つは、それら記憶下位機能がそれぞれ異なった神経構造に立脚しているらしいことである。

最近の記憶研究では、記憶は3種の下位記憶に分けて整理されることが多い(表1)。すなわち、episodic memory (生活記憶)、semantic memory (知的記憶)および procedural memory (手続き記憶)である。このうち前二者はまとめて declarative memory (陳述記憶)と呼ばれる。declarative memory は再生に際してイメージとして表象される記憶であり、procedural memory とは、再生に際して手順としてしか評価できない記憶である。episodic memory は出来事の記憶であり、semantic memory は物事の意味・関係に関する記憶である。declarative memory についてはそれ以

表1 Squire による記憶分類 (Squire, 1987)



上の下位機能を認めない立場がある一方で、もっと多くの要素的記憶系を仮定する考えもある。procedural memory は定義にあいまいさがあり、この言葉を廃止して non-declarative memory と呼ぼうという立場もある。

Episodic memory だけが侵されて semantic memory も procedural memory も侵されない、いわゆる純粋健忘症候群は、初め海馬を含む両側側頭葉内側面の外科的切除例で詳細に研究され、今日の記憶研究興隆のきっかけとなったのはよく知られた事実であるが、通常の臨床症例でも数は少ないが報告は積み重ねられている。この場合の episodic memory の障害は、新しいことが覚え込めないという anterograde amnesia と一定の過去の生活史が思い出せないという retrograde amnesia がセットになって認められるのが原則である。semantic memory の良さを反映して WAIS 検査などは正常である。病巣は両側海馬がもっとも重

*Atsushi YAMADORI, M.D.: Chief, Neurology Service, Hyogo Brain and Heart Center at Himeji, Himeji.

表2 対象概念記憶障害（日常物品についての知的記憶障害）と失語・失認との主要な鑑別点（山鳥，1988より引用）

	Word category aphasia	Associative visual agnosia	Object meaning amnesia
視 認 知			
模 写	+	+	+
呼 称	-	-	-
叙 述	+	-	-
言語(単語)認知			
復 唱	+	+	+
指 示	-	+	-
叙 述	-	+	-
言語記憶			
即 時	+	+	+
近 時	+	+	-

視されているが，その関与の程度，性質については不明の部分も多い。動物実験では海馬と扁桃体の複合病巣が重視されている。さらに両側乳頭体や視床背内側核も重要である。

これとは逆に，semantic memory だけが侵され，episodic memory が侵されないような症例が存在するか否かが次の問題である。このような症例は散発的には報告されているが，その存在はなお一般に受け入れられるには至っていない。筆者は以前，純粹とはいえないまでも比較的選択的な semantic amnesia と考えられる症例を報告したことがある。現在も1例，同様の症例を示す例を検討している。このような例では普通の日常物品が理解できないことがあり，対象概念記憶障害 object meaning amnesia とでも呼ぶべき病像を呈する。見慣れた物についての概念自体が不安定化しており，失語や失認とは性質が異なっている（表2）。病巣は左側頭葉がもっとも疑わしいが，それ以上の分析は今のところできていない。

Procedural memory の選択的障害については最近急速に報告が出始めている。病巣は，動物実験では線条体が重要視されている。われわれは，黒質線条体に選択的病巣を持つ Parkinson 病患者を対象に手続き記憶障害の有無を検討している。ごく初期の Parkinson 病患者では，通常の陳述記憶検査や知能検査で対照正常者との間に差

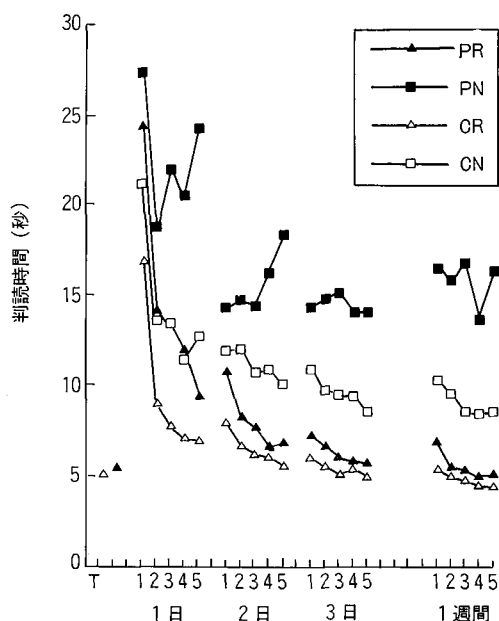


図1 鏡像文字単語の読みの速度（手続き記憶のひとつとされる）の変化

パーキンソン病患者の初出単語の読みの速度はテストを繰り返しても短縮しない(PN)が，同じパーキンソン患者でも反復提示される単語の読みの速度はテストを繰り返してゆくと短縮してゆく(PR)。正常対照者では初出単語(CN)でも反復単語(CR)でも読みの速度は短縮してゆく。それぞれ各10例の平均値をグラフ化したもの(吉田ら，厚生省長寿科学総合研究老年病分野・平成3年度研究発表会での発表データ)。

は認められなかったが，手続き記憶の一つとされる鏡像文字の判読課題の学習速度では，対照群と Parkinson 病患者で差が認められた(図1)。この結果から，われわれも線条体系病変で非陳述性記憶に障害が出るのではないかと考え始めている。

3. おわりに

これら3種の記憶の相互関係についてであるが，筆者は一応以下のような仮説を立てている。すなわち，入力される経験はいったんはすべて一回性の時間空間的出来事イメージとして，すなわち episodic memory として処理される。このうち繰り返し入力され，時間空間的属性が捨棄され，複数イメージ間の関係性の記憶の方が強くなっていくものは semantic memory として体制化され

るようになる。さらにイメージ性が希薄化し、操作要因が強くなると procedural memory としての性格が強められる。それぞれの記憶の境界はそ

うはっきりしたものではない。その関係は並列的なものではなく、階層的なものではないかと考えている(図2)。

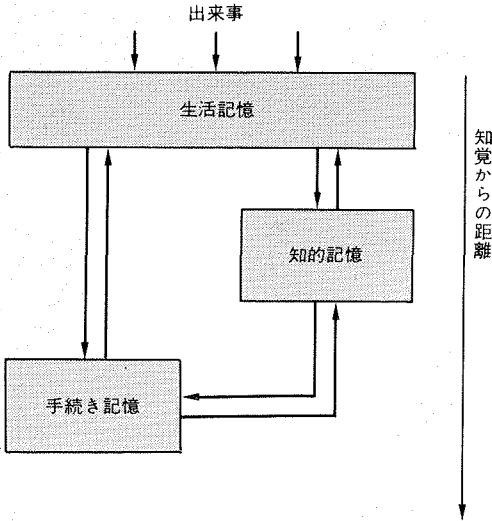


図2 生活記憶、知的記憶、手続き記憶の相互関係(山鳥, 1990より引用)

参考文献

- 1) Squire LR: *Memory and the Brain*. Oxford University Press New York, 1987
- 2) 山鳥 重: 記憶障害の臨床. 神経進歩 32: 637-645, 1988
- 3) 吉田高志, 山鳥 重, 山下 光: 限局性海馬病変により純粋健忘症候群を呈した単純ヘルペス脳炎の1例. 第14回日本失語症学会抄録集, 東京, 1990
- 4) 山鳥 重: 神経心理学的立場からみた記憶障害—Semantic Memoryの選択的障害. 臨床精神医学 17: 1299-1305, 1988
- 5) 山鳥 重: 記憶障害からみた記憶のメカニズム. 科学 60: 152-158, 1990
- 6) 山鳥 重, 吉田高志, 森 悦朗, 大角幸雄, 米田行宏, 田淵正康, 大川慎吾, 山下 光: Parkinson病患者の手続き記憶. 痴呆疾患の病態解明に関する研究. 平成2年度研究発表会抄録集, 1991, p 68.

第4回九州老年期痴呆研究会

The 4th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

世話人
Organizers

飯野 耕三
Kozo IINO, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.
新里 邦夫
Kunio SHINZATO, M.D.
松本 啓
Kei MATSUMOTO, M.D.
室伏 君士
Kunshi MUROFUSHI, M.D.

池田 暉親
Teruchika IKEDA, M.D.
納 光弘
Mitsuhiro OSAME, M.D.
西丸 雄也
Katsuya NISHIMARU, M.D.
村井 由之
Yoshiyuki MURAI, M.D.
佐渡島省三
Seizo SADOSHIMA, M.D.

事務局
Secretariat

九州大学医学部第二内科
2nd Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

(敬称略 五十音順)

久山町における老年期痴呆 の臨床疫学的研究

—脳血管性痴呆の特徴と危険因子に関する検討—

Clinical and Epidemiologic Study on Dementia in a
Defined Population. Characteristics and
Risk Factors of Vascular Dementia

九州大学医学部第二内科

河野 英雄*

日本における高齢者人口の増加は著しいが、それに伴う高齢者特有の疾病の増加は、臨床医学、公衆衛生上のみならず、社会的にも重要な問題である。そのなかでも、老年期痴呆は増加しつつあると推定されている。また、痴呆に伴う人格の荒廃に基づく問題行動の深刻さや、そのためによる介護の困難さから、早急な対応を迫られている。

わが国における痴呆の有病率は、いくつかの地方自治体の調査の報告がある。これらの調査内容にも、まだ若干の問題点が残されている。有病率の調査方法に関しては調査対象者が在宅老人に限られており、限定された一地域住民中の有病率との間にずれがあると想定されている。また、病型の確認や裏づけが必ずしも追跡調査により確認されていない。

久山町研究は、住民の追跡調査記録が長期にわたり保存されており、また、死亡例の80%以上が死後剖検をうけている。この集団を対象とした痴呆調査は、有病率を算定し、また、痴呆診断例を病理学的に確認すると同時に、痴呆例の予後やその他の関連要因を明らかにし、特に脳血管性痴呆

の危険因子を検討した。

1. 対象および方法

a. 有病率調査

久山町研究は昭和36年に開始され、現在まで継続されている。この研究は prospective cohort study と呼びうるもので、昭和36年に開始され、現在まで継続している一般住民を対象とした追跡調査研究である。昭和46年度までには、隔年ごとに、昭和48年以降は5年毎に満40歳以上の男女住民の80%以上をスクリーニングしている。

本研究は昭和60年1月1日現在、久山町に住民票を有する満65歳以上の総人口938名（男378名、女560名）を対象として行った。このうち男性353名（当該年齢人口の95.4%）、女性534名の合計887名（94.5%）に対して、昭和60年5月1日から12月31日までの8カ月間に痴呆調査を施行した。

未調査者の内訳は、この期間の死亡者26名、転出者10名で、在宅しながら未調査者例は15名であった。在宅のみならず、施設入所者にも医師が出向して調査した。

調査対象者の久山町総人口に占める性・年齢階

*Hideo KAWANO, M.D. : 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka.

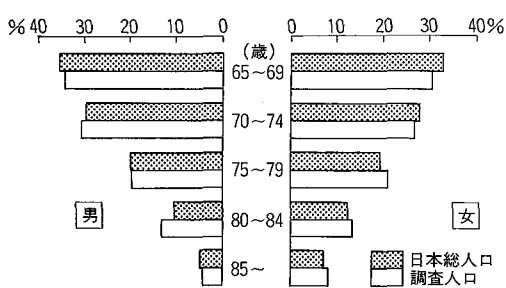


図1 調査人口の性・年齢構成—日本総人口(昭和60年)との比較—

級構成比は、昭和60年度の日本総人口の性・年齢階級構成と大差なかった(図1)。調査方法は、同一医師による面接および一般神経学的検査を行うとともに、日常活動作(ADL)、Hachinski's ischemic score を評価し、既往歴は、脳卒中、高血圧、頭部外傷について検討した。

痴呆診断のスケールとして柄沢らの「老人ぼけの程度の臨床的判定基準」を用いた。あわせて長谷川式簡易痴呆診査スケールを調査者の97%に施行した。

b. 追跡調査と痴呆病型の再評価

追跡調査により剖検およびCT検査を施行し、痴呆病型の再評価を行った。追跡調査期間は昭和61年1月1日から平成2年7月31日までであり、この間に痴呆例59例中34例が死亡し、そのうち32例を剖検した。また、CT検査後死亡し、剖検し得た例では、剖検所見を最終診断として採用した。痴呆59例中50例(84.7%)で、CT検査または剖検で脳病変を確認した(表1)。

c. 危険因子の解析

痴呆を特定した時点(昭和60年)では痴呆の発病時点を明らかにできなかったため、調査時点よ

り長期間隔経た昭和48年度あるいは昭和53年度の検診成績の中からパラメータを選択した。

選択したパラメータは、収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)、Body Mass Index(kg/m²)、血液総コレステロール値(mg/dl)、血液ヘマトクリット値(%)、心電図異常(Minnesota Code III-1 and/or IV-1, 2, 3)、耐糖能異常、飲酒習慣、高血圧病歴の有無、降圧薬服用の有無の病歴である。

老年期痴呆例を脳血管性痴呆例およびアルツハイマー型老年痴呆例に分け、それぞれに対して非痴呆例を対象群と設定し、有意差を検定した。連続変量については、各群間の平均値の差を、Bonferroni の t-test で検討した。離散変量については、比較危険は Mantel-Hanzel 法を用い、odds 比により求め、あわせて95%信頼限界を示した。

また、多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いた。非痴呆例をコントロールとして脳血管性痴呆例の危険因子を検討した。

独立変数として性(1—男, 2—女)、年齢、平均血圧、心電図変化、年齢、平均血圧、心電図変化(Minnesota Code III-1 and/or IV-1, 2, 3)、血液ヘマトクリット値、血清コレステロール値、耐糖能異常(0—無し, 1—有り)、飲酒習慣(0—1.5合/日未満, 1—1日本酒に換算し1日1.5合以上)、喫煙習慣(0—1.0本/日未満, 1—1日10本以上)を選択した。

危険因子に関する情報収集はすでに報告されている。統計解析にあたっては、九州大学電算機センターのSAS統計パッケージを使用した。

2. 結果

柄沢らの「ぼけの臨床的診断基準」によって、

表1 脳病変をCTあるいは剖検で検索した例数

痴呆病型診断	痴呆例数	検索例数	検索方法		確認率 (%)
			剖検*	CT	
脳血管性痴呆	21	21	14	7	100.0
老年痴呆	12	8	6	2	66.7
鑑別困難な痴呆およびその他	26	21	14	7	80.8
計	59	50	34	16	84.7

* CT と剖検の両者施行例は剖検に含めた。

表2 久山町における痴呆の病型別有病率（柄沢らの臨床的判定基準による）

調査例数 ¹⁾	脳血管性痴呆	老年痴呆	鑑別困難な痴呆その他	計
男 353	9	2	8	19 (5.4)
女 534	12	10	18	40 (7.5)
計 887	21 (2.4)	12 (1.4)	26 (2.9)	59 (6.7)

1) 昭和60年5月1日～12月31日施行。満65歳以上。()内は%

表3 痴呆有病率，久山町（1985）

年齢階級 (歳)	男			女			男女		
	対象者数	痴呆例数	Rate/1,000	対象者数	痴呆例数	Rate/1,000	対象者数	痴呆例数	Rate/1,000
65～69	118	2	16.9	161	3	18.6	279	5	17.9
70～74	108	4	37.0	145	2	13.8	253	6	23.7
75～79	68	1	14.7	114	8	70.2	182	9	49.5
80～84	47	7	148.9	72	11	152.8	119	18	151.3
85～	12	5	416.7	42	16	381.0	54	21	388.9
計	353	19	53.8	534	40	74.9	887	59	66.5

()内は%

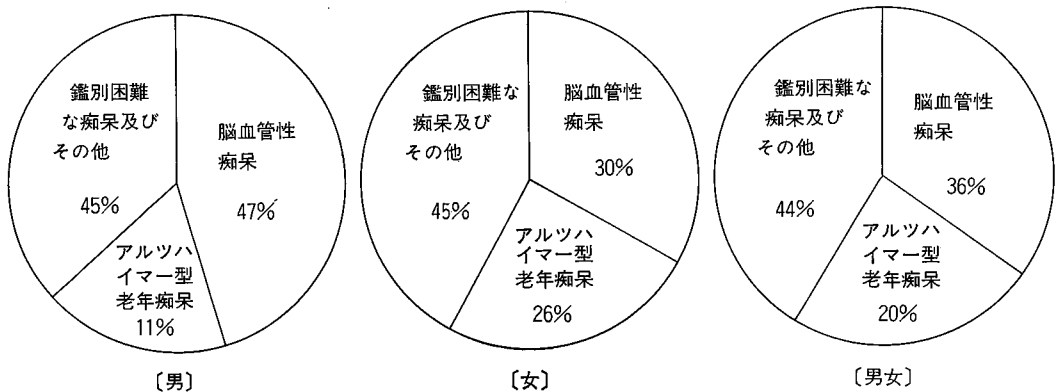


図2 性別・病型別頻度

男性353名中19名(5.4%)，男女534名中40例(7.5%)総計887名(6.7%)を痴呆例と判定した。女性は男性の1.2倍であった(表2)。

a. 有病率調査

表3には，性・年齢階級別の痴呆の有病率を示した。男女とも，80歳以上になると痴呆の有病率が急峻に増加した。

図2には，痴呆の病型別頻度を男女別に示した。痴呆の病型は，柄沢らの臨床的診断基準により脳血管性痴呆，アルツハイマー型老年痴呆，鑑

別困難な痴呆，およびその他に分類した。

男性では，脳血管性痴呆47%，アルツハイマー型痴呆11%，鑑別困難な痴呆およびその他42%，女性では，脳血管性痴呆30%，アルツハイマー型痴呆26%，鑑別困難な痴呆およびその他45%であった。

男女あわせると，脳血管性痴呆36%，アルツハイマー型老年痴呆20%，鑑別困難な痴呆およびその他44%であった。

したがって，脳血管性痴呆はアルツハイマー型

表4 柄沢らの臨床的診断基準による
痴呆病型別診断と一致率

痴呆病型別診断 (柄沢らの臨床的診断基準)	検索例数	一致例数	一致率(%)
脳血管性痴呆	21	19	90.5
老年痴呆	8	5	62.5

老年痴呆の1.8倍であった。

痴呆の重症度を柄沢らの臨床的診断基準により、軽度、中程度、高度および非常に高度の3段階に分類すると、久山町住民中の痴呆例は、軽度44%、中度20%、高度および非常に高度36%であった。

b. 追跡調査と臨床的判定基準の再評価

表4に、CTおよび剖検による脳病変を確認した例について、柄沢らの臨床的診断基準による痴呆病型別診断との一致率を示した。

病型別にみると、脳血管性痴呆21例中19例(90.5%)の一致率であり、アルツハイマー型老年痴呆8例中5例(62.5%)であった。

表5に、痴呆病型診断と脳病変の不一致例を脳血管性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆について一覧した。

脳血管性痴呆と判定した2例のうち81歳男性では、脳血管障害の明らかなエピソードを欠いたが、片麻痺、構語障害の局所症状を伴っており、脳血管性痴呆と診断した。しかし、その後のCTおよび剖検で慢性硬膜下血腫が発見され、剖検で

は明らかな脳血管性病巣を発見できなかった。75歳男性では、脳卒中様発作を認めたものの、剖検で外傷性偽嚢胞が認められ、これがより痴呆に関与したものと考えられた。

臨床的にアルツハイマー型老年痴呆と診断し、その後不一致であった3例のうち、1例は剖検後に広汎な不全軟化がみられ、病理学的には非細菌性心内膜炎(NBTE)による脳塞栓が示唆された。この病巣は比較的新しい病巣と思われたので、老人斑の免疫染色を施したが陰性であった。他の1例は、CTで正常脳圧水頭症が疑われたが、まだ生存中であるので、病理学的に老人斑およびアルツハイマー神経原線維変化は確認はされていない。

表6に、鑑別困難な痴呆とした中で脳病変が判明した例15例について概要を一括した。これらの15例は、いずれも臨床的には鑑別が困難な痴呆であった。

これらのうち病歴を詳細に検討しても、1例に椎骨脳底動脈領域の一過性脳虚血発作と1例に意識消失発作を認めた。

これらのうち8例では、剖検およびCTで脳血管性病巣が発見されたが、うち7例では多発性脳梗塞であった。残り1例では前頭葉に脳塞栓を考えさせる低吸収域が認められた。

鑑別困難な痴呆としその後病型が判明した7例は、病理学的にアルツハイマー型老年痴呆と診断された。1例に23年前左片麻痺の病歴があるが、痴呆との因果関係を明らかにすることはできず、鑑別困難な痴呆とせざるをえなかった。残りの6

表5 痴呆病型診断と脳病変不一致例の検討(脳血管性痴呆例, 老年痴呆例)

症 例	病型診断	長谷川式 スケール	脳卒中発作	CT 所 見	最 終 診 断
81歳・男	VD	15	片 麻 痺 構 語 障 害	慢性硬膜下血腫	慢性硬膜下血腫
71歳・男	VD	0	意 識 障 害 頭 痛, 嘔 吐	低 吸 収 域 (両側)	外傷性偽のう胞 (左前頭葉) (多発性脳梗塞)
95歳・女	SDAT	0	不 明 瞭	検 索 せ ず	脳血管性痴呆 (大脳皮質の広汎不全軟化, NBTE) 老人斑(免疫染色陰性)
90歳・女	SDAT	2	不 明 瞭	正常脳圧水頭症	正常脳圧水頭症
83歳・女	SDAT	10	不 明 瞭	検 索 せ ず	ビンスワンガー病

表6 痴呆病型診断と脳病変の検討（鑑別困難な痴呆）

	病型診断	長谷川式 スケール	脳卒中発作	CT所見	最終診断	
1.	87歳・男	Others	16.5	不明瞭	局在病変なし	VD (MID)
2.	87歳・女	Others	14.5	意識消失発作	多発性低吸収域	VD (Embolism)
3.	83歳・女	Others	13.5	不明瞭	局在病変なし	VD (MID)
4.	93歳・女	Others	16.0	VB-TIA?	検索せず	VD (MID)
5.	82歳・女	Others	6.0	不明瞭	多発性低吸収域	VD (MID)
6.	86歳・女	Others	8.0	不明瞭	検索せず	VD (MID)
7.	82歳・男	Others	13.0	不明瞭	検索せず	VD (MID)
8.	82歳・男	Others	19.0	23年前左片麻痺	局在病変なし	SDAT
9.	84歳・男	Others	13.5	不明瞭	検索せず	SDAT
10.	82歳・女	Others	10.5	不明瞭	N. P. H.	SDAT
11.	90歳・女	Others	11.0	不明瞭	検索せず	SDAT
12.	78歳・女	Others	13.5	不明瞭	検索せず	SDAT
13.	79歳・女	Others	20.0	不明瞭	検索せず	SDAT
14.	65歳・女	Others	9.0	不明瞭	脳萎縮	SDAT
15.	90歳・女	Others	16.5	不明瞭	検索せず	SDAT

表7 最終診断による痴呆病型別分類

最終診断	例数	百分率
脳血管性痴呆	28	56%
老年痴呆	13	26%
その他の痴呆	8	18%
計	50	100%

例は明らかな脳卒中のエピソードを認めず、1例を除いて比較的痴呆の程度が軽度であった。2例ではCT検査が施行されず、1例では正常脳圧水頭症が認められたため、アルツハイマー型老年痴呆の診断を下さざるを得なかった。比較的痴呆の程度が高度であった65歳の女性ではその後急速に痴呆が進行しており、当初から、アルツハイマー型老年痴呆とすべき1例であった。したがって、久山町の痴呆病型の最終診断は、脳血管性痴呆28名(56%)、アルツハイマー型老年痴呆13名(26%)、その他の痴呆9名(18%)と分類された。脳血管性痴呆はアルツハイマー型老年痴呆の2.2倍となった(表7)。

脳血管性痴呆例における最終的に脳血管性痴呆28例について病歴、CT所見を考慮して、脳卒中病型の分類を試みた(表8)。多発性梗塞13例、塞栓7例、広汎な皮質不全軟化3例、Binswanger病2例、脳出血1例を認めた。年齢を65~79歳、

表8 脳血管性痴呆例における脳病変の脳卒中病型と年齢構成

	65~79歳 (n=8)	80歳以上 (n=20)	合計 (n=28)
多発性小梗塞	2	11(84.6)	13
塞栓	4(57.1)	3	7
脳出血	1	0	1
単発性小梗塞	1	1	2
皮質広汎不全軟化	0	3	3
ビンスワンガー病	0	2	2

()内は%

80歳以上の2群に分類して検討すると、65~79歳では脳塞栓が7例中4例(57.1%)と高頻度であったが、80歳以上の高齢群では多発性小脳梗塞が13例中11例(84.6%)と多く認められた。

c. 危険因子の検討

表9に、年齢、血圧値、Body Mass Index、血清総コレステロール値、血液ヘマトクリット値について、非痴呆例、脳血管性痴呆例、アルツハイマー型老年痴呆の3群に分けて比較した。脳血管性痴呆例、アルツハイマー型老年痴呆例は非痴呆例に比べていずれも高齢に分布していた。

血圧値は収縮期血圧、拡張期血圧、したがって、平均血圧ともに脳血管性痴呆例が非痴呆例に比べて有意に高かった。

表9 脳血管性痴呆の危険因子の比較 (連続量)

変数	非痴呆例 (n=789)	脳血管性痴呆例(n=27)	老年痴呆例 (n=12)
年齢	73.3±6.0	81.3±9.1*	85.7±4.5**
収縮期血圧(mmHg)	140.6±22.7	151.9±21.2**	147.9±21.9*
拡張期血圧(mmHg)	78.5±11.2	85.1±9.4**	74.3±9.7
平均血圧(mmHg)	99.2±13.9	107.4±10.4**	98.9±12.0
血液ヘマトクリット値(45%以上)	40.0±4.3	40.4±5.3	38.8±3.3
血清総コレステロール値(mg/dl)	197.0±39.3	195.2±35.5	191.0±27.3

Mean±SD (***p*<0.01, **p*<0.05 vs 非痴呆例, Bonferroni)

表10 脳血管性痴呆における危険因子のオッズ比 (離散変量)

変数	オッズ比	95%信頼限界
高血圧 (SBP≥160mmHg and/or DBP≥95mmHg)	3.09	1.235~7.729
肥満 (B.M.I. ≥25.4)	1.69	0.502~5.713
心電図異常 (Minnesota-Code III-1 and/or IV-1,2,3)	3.11	1.229~7.878
飲酒量 (1日10本以上)	0.719	0.092~5.641
喫煙量 (1日1.5合以上)	0.449	0.073~2.749
血液ヘマトクリット高値 (45%以上)	4.879	1.552~15.331
耐糖能異常	1.855	0.512~6.716
血清総コレステロール高値 (240mg/dl 以上)	1.959	0.634~6.055

(vs 非痴呆例)

表10に、脳血管性痴呆例と非痴呆例の間で離散変量の出現頻度を検討した。

脳血管性痴呆例に有意に高頻度に認められた項目は、高血圧、心電図異常 (Minnesota Code III-1 and/or IV-1,2,3)、高血圧病歴、ヘマトクリット高値であった。

表11に、多重ロジスティック回帰分析による危険因子の標準化回帰係数と*p*値を示した。*p*<0.05で有意であったのは、年齢、心電図異常、ヘマトクリット値であった。平均血圧も比較的高い標準回帰係数が得られた。

表11 脳血管性痴呆の危険因子の多重ロジスティック回帰分析

変数	標準化係数	<i>p</i> 値
年齢	1.6723	0.0000
性別	0.1755	0.6153
平均血圧	0.4524	0.0509
心電図異常	0.5237	0.0045
肥満	0.1312	0.6109
血清総コレステロール	-0.2316	0.3612
血液ヘマトクリット	0.7062	0.0131
飲酒量	0.0902	0.7657
喫煙量	-0.3139	0.3739
耐糖能異常	-0.1657	0.5478

(vs 非痴呆例)

脳血管性痴呆の病態生理

—特にLeuko-Araiosisについて—

Pathophysiology in Cerebral Vascular Dementia :
Study in the Demented Patients with Leuko-Araiosis

鹿児島大学医学部第三内科/講師

栗山 勝*

1. はじめに

ビンスワンガー病 (progressive subcortical vascular encephalopathy) は脳血管性痴呆の一型で、その発症要因には特殊な病的プロセスが推定されている。最終的診断は、病理学的に大脳白質の循環障害性のびまん性髄鞘消失、高度の小動脈の硬化像などの所見によってなされるが、近年、CT および MRI 上白質病変を早期に見出すことが可能となり、ビンスワンガー病の臨床、病理、CT/MRI の特徴、発症要因の再検討がなされている。ところで、1987年 Hutchinski は、CT 上の脳質周囲の低吸収域あるいは MRI 上の脳質周囲の高シグナル (T_2) 領域を leuko-araiosis と呼び、これは脳血管性痴呆の早期のマーカーである可能性を指摘した¹⁾。今回、leuko-araiosis を呈する痴呆患者における合併症、ならびに危険因子の解析を多面的に検討したので報告する。

2. 対象患者および合併症

CT および MRI で leuko-araiosis を示す痴呆患者、アルツハイマー型痴呆 8 名、血管性痴呆 18 名、その他 9 名 (男性 16 名、女性 19 名、年齢 73.6 ± 4.8 歳) 計 35 名における合併症は、表 1 に示すように高血圧、脳卒中の既往、低蛋白血症、貧血などが高率であった。

表 1 Risk factors and complications in the demented patients with leuko-araiosis

Hypertension	;	22/35 (62.5%)
DM	;	4/35 (11.4%)
CVD	;	16/35 (45.7%)
CAD	;	4/35 (11.4%)
Smoke	;	10/35 (28.5%)
Hyperuricemia	;	0/35 (0%)
Hypoproteinemia ($<7.0\text{g/dl}$)	;	28/35 (80.0%)
Anemia ($\text{Hg} < 12\text{g/dl}$)	;	12/35 (34.3%)

3. 血清脂質、アポ蛋白

患者群では、中性脂肪の低値および総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの低下傾向を示した。またアポ蛋白成分では、A-II, B, C-II は低値、C-III は高値を示した (表 2)。Atherosclerosis の指標とされるいくつかのパラメーターでは、A-I/A-II が高値を示した以外は正常群と有意な差は認めなかった (表 3)。

ところで、老化研究の重要な動物モデルとして老化促進マウス (SAM) はよく知られているが、近年このマウスの分子レベルでの解析が進んでいる。老化に伴うアミロイドの前駆蛋白は、HDL (高比重リポ蛋白) のアポ蛋白部分である Apo A-II であることが判明し、アミノ酸の一次構造を解

*Masaru KURIYAMA, M.D. : Lecturer, 3rd Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University Kagoshima.

表2 Serum lipids and apoproteins in the patients with leuko-araiosis

	Normal controls (n=21) 65.3±8.6 yrs	Patients with leuko-araiosis (n=35) 73.6±4.8 yrs
Total Ch	194±30	180±31
TG	129±61	94±24 ⁺
HDL-Ch	49.3±11.3	44.6±8.8
LDL-Ch	123±26	117±29
Apoprotein A-I	106±30	106±16
A-II	26.0±3.6	18.6±5.6 ⁺⁺⁺
B	93.0±18.5	82.4±18.1 ⁺
C-II	3.84±1.39	2.63±0.99 ⁺⁺⁺⁺
C-III	8.95±3.70	12.69±5.30
E	5.81±1.33	4.78±1.17 ⁺⁺⁺

⁺; $p < 0.05$, ⁺⁺; $p < 0.01$, ⁺⁺⁺; $p < 0.005$,
⁺⁺⁺⁺; $p < 0.001$, mg/ml

析すると、5番目のアミノ酸がプロリン→グルタミンへ置換していることが明らかにされた²⁾³⁾。また、家族性アミロイドーシス3型(Iowa)は、26番目のアミノ酸のアルギニン→グリシン置換をしたApo A-Iが前駆蛋白であることも明らかにされている⁴⁾。ヒトの老年期痴呆の研究もこのような視点からの検討も重要かと思われる。

4. 血清ステロール

血清各種ステロールは液体クロマトグラフィーで測定した。コレステロールのwhole bodyでの合成率を示すコレステロール前駆物質のデスモステロール、ラソステロールは正常群と差は認めなかった。しかし、ヒトでは生合成されず、消化管からのステロール吸収率を示す指標とされる植物ステロールのカンベステロール、β-シトステロールはともに低値を示した(表4)。患者群で見られる低脂血症傾向は、消化管からの吸収異常ないしは低食事摂取などによる二次的影響の可能性も考慮すべきと考えられた。

5. 血清 Lp(a)

血清リポ蛋白 Lp(a)は、FLISA法で測定した。Lp(a)は特徴的な構造をしており、LDL(低比重リポ蛋白)のアポ蛋白 B₁₀₀にプラスミノーゲンと共通な蛋白部分が結合している⁵⁾。心筋梗塞、

表3 Indices for atherosclerosis in the patients with leuko-araiosis

	Normal controls (n=21) 65.3±8.6 yrs	Patients with leuko-araiosis (n=35) 73.6±4.8 yrs
Apoprotein B/A-I	0.87±0.29	0.79±0.20
A-I/A-II	4.08±0.96	6.02±1.37 ⁺⁺⁺⁺
E/B	0.063±0.031	0.058±0.012
HDL-Ch/Apo A-I	0.44±0.06	0.42±0.05
Atherogenic Index	2.94±1.02	3.19±1.04

⁺⁺⁺⁺: $p < 0.001$

表4 Serum sterols in the patients with leuko-araiosis

	Normal controls (n=21) 65.3±8.6 yrs	Patients with leuko-araiosis (n=35) 73.6±4.8 yrs
Cholesterol	4.06±1.36	4.67±1.35
Desmosterol	1.53±1.41	2.07±1.18
Lathosterol	4.87±1.91	4.48±1.61
Campesterol	4.01±1.88	2.89±1.31 ⁺
β-Sitosterol	7.99±2.52	6.54±2.03 ⁺

⁺: $p < 0.05$, μg/ml

表5 Serum Lp(a) levels in the patients with leuko-araiosis

	Normal controls (n=68)	Patients with leuko-araiosis (n=35)
Lp(a), mg/l	138±144	387±260 ⁺⁺⁺⁺
Log e Lp(a)	4.39±1.17	5.73±0.71 ⁺⁺⁺⁺

⁺⁺⁺⁺: $p < 0.001$

脳血管障害患者で高値を示すものが多く、動脈血栓をひき起こす一つの危険因子と考えられている⁶⁾。Leuko-araiosisを呈する患者群においても明らかにLp(a)は高値を示し(表5, 図1)、動脈硬化および血管性因子の関与が推定された。

6. HTLV-I 抗体価

HTLV-I (human T-cell lymphotropic virus type 1)は、成人T細胞白血病(ATL)および脊髄症(HTLV-I associated myelopathy: HAM)をひき起こすことが明らかにされ、注目されてい

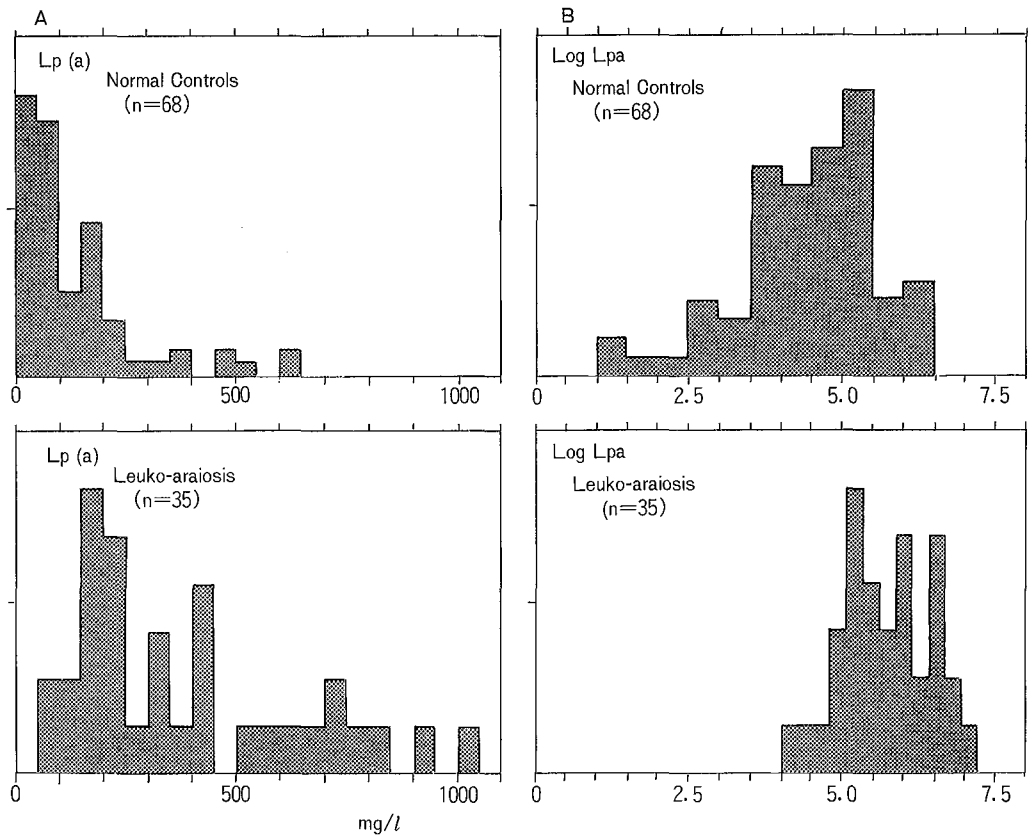


図1 血清 Lp(a) レベル

A : 正常コントロール (n=68) と患者群 (n=35) の血清 Lp(a) 値。
 B : 各値の Log e 変換。各群とも正規分布に近くなる。

る。近年また、HTLV-Iに関連した多種の疾患が推定され、全身的な血管炎を母体とする病態生理も考えられている。法化図、末原らは、血管痴呆で正常群に比較して有意に HTLV-I 抗体陽性率が高いことを報告している⁷⁾⁸⁾。

今回の leuko-araiosis を呈する痴呆患者では、陽性率は25.7%で有意な差は認めなかった。しかしながら、こうした視点からのアプローチも今後詳細に検討することは重要であると思われる。

7. まとめ

Leuko-araiosis を呈する痴呆患者 35 例において、高血圧、脳卒中の既往、低蛋白血症、貧血が高率に認められた。血清脂質、リポ蛋白ステロール代謝から分析した結果では、患者群では正脂ないし低脂血症の傾向であった。一部は消化管から

の脂肪吸収不良ないしは食事摂取不良の因子も推定されたが、アポ蛋白成分の質的異常などの可能性も今後の検討と思われた。動脈硬化の促進因子としての Lp(a) 値は、明らかに高値を示した。HTLV-I 感染の関与に関しては、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Hachinski VC, Potter P, Merskey H : Leuko-araiosis. Arch Neurol 44 : 21-23, 1987
- 2) Higuchi K, Yonezu T, Kogishi K et al : Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSASsam) from mouse serum. apoSASsam is an apo A-II apolipoprotein of mouse high density lipoproteins. J Biol Chem 261 : 12834-12840, 1986

- 3) Yonezu T, Tsunasawa S, Higuchi K et al :
A molecular-pathologic approach to murine senile amyloidosis. Serum precursor-apolipoprotein A-II variant (Pro-Gln) presents only in the senile amyloidosis-prone SAM-P/1 and SAM-P/2 mice. *Lab Invest* 57 : 65-70, 1987
- 4) Nichols WC, Dwulet FE, Liepnieks J, Benson MD : Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* 156 : 762-768, 1988
- 5) McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ et al : cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 330 : 132-137, 1987
- 6) 野間昭夫, 安部 彰, 前田悟司 ほか : リポ蛋白 (a) [Lp(a)]. *動脈硬化* 17 : 639-657, 1989
- 7) 法化田陽一, 中野寿彦, 岡田明彦, 他 : 痴呆患者における抗 HTLV-1 抗体. 厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班・1987年度研究報告書, 1988, pp 161-163
- 8) 未原雅人, 納 光弘 : 各種神経疾患, 自己免疫疾患における抗 HTLV-1 抗体 ; HTLV-I endemic area における検討. 文部省 HTLV-I に関連した神経疾患の病態・遺伝疫学・治療に関する研究・平成元年度科学研究補助金研究成果報告書, 1990, pp 5-8

痴呆患者へのModified Mini-Mental State Examination(3MS)の試行

A Trial of Modified Mini-Mental State Examination to Demented Patients

今津赤十字病院／院長

岡山 昌弘*

同 神経内科／部長

濱田 正**

1. はじめに

高齢社会の到来とともに、寝たきり老人、痴呆性老人の増加は現在大きな社会問題となっていることはよく知られている。痴呆患者の診療に際して、治療に先立ってまずその診断が正確でなくてはならない。痴呆であるのか、痴呆であるならその病型は何か、また、痴呆の程度はどの程度なのかを知る必要がある。

痴呆をはじめ精神状態の評価はテストよりも、まず患者の行動や感情の変化の観察から始めるべきは当然のこととして、痴呆の評価テストも客観的な記録として必要である。わが国では長谷川式簡易知能評価スケール(長谷川式テスト)¹⁾が広く行われているが、長期的な入院患者の評価、薬剤の効果判定にはとても、これで十分とはいえない。しかし、もっとも信頼がおけるとされているウェックスラー成人知能検査(WAIS)は、高度の痴呆患者となるとその能力を十分発揮できないし、また、その施行に1~2時間も要し、痴呆患者に適切なテストとはとても思えない。

一方、欧米で広く行われている Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁾は長谷川式テストよりもやや広く脳の働きをみており、日本でもかなり広く施行されている³⁾。

内容的にも、時間的にも長谷川式テスト、MMSEと WAIS の中間的なテストが望まれていたが、最近、MMSE の改訂版、Modified Mini-Mental

State Examination⁴⁾が報告されたので、われわれは日本語版を作製し、痴呆患者に試行したので報告する。

2. Modified Mini-Mental State Examination (3MS)、ミニメンタルテスト改訂版

日本でも、多くの痴呆評価テストが使われている。中でも長谷川式テスト、ミニメンタルステート検査(MMSE)、国立精研式痴呆スクリーニングテストなどはよく用いられている(表1)。

今回4テストを痴呆患者に行ったが、3MSの結果について述べる(表2)。

対照群36名、痴呆群55名計91名の成績である。両群、特に痴呆群の女性の年齢がやや高い傾向にあった。また、Kohs 立方体組み合わせテストでの女性の成績が低い傾向にあった。

対照群は、今津赤十字病院の入院患者、隣接の特養ホーム大寿園の入園者の老人で、痴呆がないと判断された患者および患者家族からなる(表3)。痴呆診断および病型診断は、臨床症状、その経過、検査成績を参考にして、DSM-III-Rの診断基準および長谷川式テストによってなされた(表4)。

重症度は、柄沢の臨床的判断基準を用いた(表5)。

MMSEは、長谷川式テストよりも少し幅広い認知機能をみており、さらに復唱、呼称、文章理解、文章作成、聴覚理解、視空間機能も探る能

*Masahiro OKAYAMA, M.D. : Director, Imazu Red Cross Hospital, Imazu.

**Tadashi HAMADA, M.D. : Chief, Department of Neurology, Imazu Red Cross Hospital, Imazu.

表1 痴呆評価テスト

1. 長谷川式簡易知能評価スケール
2. ミニメンタルステート検査 (MMSE)
3. 改訂ミニメンタルステート検査 (3 MS)
4. 国立精研式痴呆スクリーニングテスト
5. コース立方体組み合わせテスト
6. N式精神機能検査 (N-D Scale)
7. 精神状態質問表 (MSQ)
8. ウェックスラー成人知能診断検査法
9. ベントン視覚記憶検査
10. 慈恵医大式精神老化評価尺度
11. 高次脳機能検査 (老研版)
12. 慶応式臨床知能検査
13. かなひろいテスト
14. 阪大式メモリースケール
15. ウェックスラー記憶尺度
16. 三宅式対語記憶テスト
17. Hachinski 虚血スコア
18. 天秤法 (松下)

表2 施行テスト

1. Kohs 立方体組み合わせテスト
2. 長谷川式簡易知的機能診査スケール
3. Mini-Mental State Examination (MMSE)
4. Modified Mini-Mental State Examination (3 MS)

表4

DSM-III-R によるアルツハイマー型一次性変性痴呆の診断基準

- A. 痴呆
- B. 緩徐な発症と進行性経過
- C. 病歴, 身体的診察, 臨床検査により他の特別な原因の痴呆を除外できること

DSM-III-R による多発脳梗塞性痴呆の診断基準

- A. 痴呆
- B. 段階上の経過。初期には斑状の知的欠損がみられる
- C. 巣性の神経徴候あるいは症状
- D. 病歴, 身体的診察, 臨床検査により病因として脳血管性障害があると考えられるもの

力をもつテストである。30点が満点で、10分以内ででき、広く世界で用いられている。

[Modified Mini-Mental State Examination, ミニメンタルテスト改訂版]

その内容は、ミニメンタルテストの項目にさらに抽象、書字の能力、言語の流暢性を評価する項目が加わっており、より広い脳機能をみている。15項目からなり、総得点は100点となっている。

No.1: 生年月日, 出生地 **No.2:** 「いいですか、いまから三つの言葉をいいますから覚えていてください。そして、いい終わったらそれをいって下さい。」といい、お互いに無関係な言葉「シャツ, 茶色, 愛情」といい、被検者に復唱させる。**No.3:** 逆唱。 **No.4:** No.2で覚えた「シャツ,

茶色, 愛情」の三つの無関係語を想起させる。No.3の問題が干渉として入っているため難しくなる(表6)。

No.5: 日付, 季節など。対照群では易しい問題であるが、痴呆群では著しく難しくなる。**No.6:** 場所を問う見当識の問題。**No.7:** 体の部分の呼称。方言で答えるとき、それが正解かどうか迷う場合があった。**No.8:** 四つ足動物の名前(表7)。

No.9: 抽象問題。**No.10:** 「私は家に帰りたい」と原著はなっていたが、入院患者、ホーム入園者

表3 対象 (91例)

		例数	年齢	Kohs 立方体 テスト	長谷川式 スケール	MMSE
対照群		36	77.14±6.89	29.94±28.44	30.46±2.23	23.03±3.64
	男	12	75.75±5.92	27.11±27.89	30.20±2.36	22.50±3.35
	女	24	77.83±7.23	31.04±30.05	30.22±2.23	23.29±3.75
痴呆群		55	78.42±7.10	9.95±19.96	15.49±5.78	14.20±5.07
	男	19	76.79±8.20	13.95±28.72	14.34±5.60	13.74±5.64
	女	36	79.28±6.09	7.72±12.08	16.10±5.78	14.58±4.71

表5 行動評価による老人知能の臨床的判定基準（柄澤）

判 定	日常生活能力	日常会話・意思疎通	具体的例示	
正 常	(-)	社会的・家族的に自立	普 通	活発な知的活動持続(優秀老人)
	(±)	同 上	同 上	通常の社会活動と家庭内活動可能
異 常 衰 退	軽 度(+1)	<ul style="list-style-type: none"> ・通常の家庭内での行動はほぼ自立 ・日常生活上、助言や介助は必要ないが、あっても軽度 	・ほぼ普通	<ul style="list-style-type: none"> ・社会的な出来事への興味や関心が乏しい ・話題が乏しく、限られている ・同じことを繰り返して話す、訊ねる ・今までできた作業(事務、家事、買物など)にミスまたは能力低下が目立つ
	中 等 度(+2)	<ul style="list-style-type: none"> ・知能低下のため、日常生活が一人では一寸おぼつかない ・助言や介助が必要 	<ul style="list-style-type: none"> ・簡単な日常会話はどうやら可能 ・意思疎通は可能だが不十分、時間がかかる 	<ul style="list-style-type: none"> ・馴れない状況で場所を間違えたり道に迷う ・同じ物を何回も買い込む ・金銭管理や適正な服薬に他人の援助が必要
	高 度(+3)	<ul style="list-style-type: none"> ・日常生活が一人ではとてもむり ・日常生活の多くに助言や介助が必要。あるいは失敗行為が多く目が離せない 	<ul style="list-style-type: none"> ・簡単な日常会話すらおぼつかない ・意思疎通が乏しく困難 	<ul style="list-style-type: none"> ・馴れた状況でも場所を間違え道に迷う ・さっき食事したこと、さっきいったことすら忘れる
	最 高 度(+4)	同 上	同 上	<ul style="list-style-type: none"> ・自分の名前や出生地すら忘れる ・身近な家族と他人の区別もつかない

とも涙ぐむなど、感情的になり、日本人には「私は外に出たい」とするほうがよい。No.11：書字理解、行為を要求される(表8)。

No.12：同じく「私は外に出たい」がよい。No.13：一部で重なりのある二つの五角形の絵を描かせる課題。これは対照群だけでなく、痴呆群でも易しい課題であった。No.14：長文の理解、集中力、行為、近時記憶の課題。No.15：前記三つの無関係語の2回目の想起。痴呆群では特に難しい。総得点は100点(表9)。

図1は、それぞれ対照群と痴呆群における3MSの総得点をプロットしたもので、その平均は対照群77.14、血管性痴呆群52.14、SDAT51.14、前2者の間に多少の重なりはあるが、70点をcut-off point とすると、sensitivity 88.9%、specificity 87.4%となり、本テストは日本人の痴呆患者の評

価に十分に耐えるテストと思われる。

図2では、総得点だけでなく、各項目の成績を示している。特に年月日を尋ねるNo.5の課題は対照群では易しく、痴呆群では落ちやすいものと思われる。他にNo.4の1回目の無関係語の想起、No.8の四つ足の動物名を思い出させる課題、No.15の第2回目の無関係語の想起などは対照群と痴呆群を弁別する力の大きい課題と推測される。

これらNo.4, 5, 8, 15など、弁別力の高い課題だけでshort formを作れば痴呆のscreening testとして使えそうである。

3. おわりに

1. ミニメンタルテスト改訂版は専門家でもでき、短時間に、特別な道具もなく、より広い認知機能が測定できる。

表6 Modified Mini-Mental State Examination (3 MS)

No.	質 問 内 容	得 点	
1	生年月日は？ 年月日 生まれたのはどこですか（出生地）？ 市または町	0 1	5 遠隔記憶
		0 1	
		0 1	
		0 1	
		0 1	
2	三つの言葉（相互に無関係）の登録 シャツ，茶色，愛情 提示回数（回） （または，眼鏡，黒，友情） （または，靴下，青，同情）	0 1 2 3	3 近時記憶 復唱
3	1～5を逆唱させる 正確 一つまたは二つの間違い 「フジノヤマ」を逆唱させる	2	7 近時記憶 逆唱
		0 1	
		0 1 2 3 4 5	
4	2で記憶させた言葉の想起 ヒントなし ヒント（何か身につけるもの） ヒント（眼鏡，シャツ，靴下） ヒントなし ヒント（色） ヒント（青，黒，茶） ヒントなし ヒント（心や気持ちに関係したこと） ヒント（愛情，友情，同情）	3	9 近時記憶 集中力
		2	
		0 1	
		3	
		2	
		0 1	
		3	
2			
0 1			

表7

No.	質 問 内 容	得 点	
5	今年は何年ですか？ 今，季節は何ですか？ 今日は何月何日ですか？ 月 日付 今日は何曜日ですか？	正確 8	15 近時記憶 見当識
		1年違い 4	
		2～5年違い 0 1	
		正確または1カ月以内 0 1	
		正確または5日以内 2	
		1カ月違い 0 1	
		正確 3	
		1～2日違い 2	
3～5日違い 0 1			
正確 0 1			
6	ここは何県ですか？ ここは何市または何郡ですか？ ここは何町ですか？ ここは病院/お店（または正答）/家ですか？	県 0 2	5 近時記憶 見当識
		市または郡 0 1	
		町 0 1	
		0 1	
7	呼称（被験者の身体をさしながら尋ねる） 額 顎 肩 肘 拳 （MMS：鉛筆 時計）	0 1 2 3 4 5	5 呼称
8	四つ足動物をできるだけたくさんあげて下さい （30秒）正答一つにつき1点		10 言語流暢 想起 知識

表 8

No.	質 問 内 容	得 点				
9	二つの言葉の似ている点をあげて下さい 腕一足 四肢, 体の一部等 不備な回答, 関節がある, 曲がる		2		6	抽 象 化
	笑う一泣く 気持ち, 感情 その他の正しい回答, 表情, 声を出す	0	1	2		
	食べる一眠る 生きるために必要な行為 その他の正しい回答, 快適, 体に良い	0	1	2		
10	今からいう文章を真似して行って下さい 「私は／家／に／帰り／たい」 または「私は／外／に／出／たい」 1～2単位の間違いや不足 「みんなで__力を合わせて__綱を引きます__」		2		5	復 唱
		0	1	0 1 2 3		
11	次の文章を読んでその指示に従って下さい 「眼を閉じなさい」 自発的に従う 促されてから従う 声に出して読むのみ (自発的でも促された後でも)		3		3	行 為 文 章 理 解

表 9

No.	質 問 内 容	得 点						
12	今からいう文章を書いて下さい 「私は／(家／に／帰り／たい)」 または「私は／(外／に／出／たい)」 (MMS: 自発的な文章のみ; 0 1)	0	1	2	3	4	5	聴 覚 理 解
13	次の図形(五角形)を書き写して下さい(1分) 各五角形について 5辺がほぼ同じ長さ 最長の辺が最短の辺の2倍より長い 五角形ではないが閉じた図形 2本それ以上の線があるが閉じていない		左	右	10	書 字 図 形 描 写		
	交叉部について 4つの角 4つ以外の数の角	4	4	3			3	2
		0	1	0	1			
14	三段階の命令 —「左手で(左利きは右手でさせる)この紙をとって」 —「半分に折りたたんでから」 —「こちらに下さい」	0	1	2	3	3	近 時 記 憶 行 為 集 中 力 聴 覚 理 解	
15	2で記憶させた言葉の想起(1回目と同様に行う) (身につけるもの)	0	1	2	3	9	近 時 記 憶	
	(色)	0	1	2	3			
	(心や気持ち)	0	1	2	3			
総 得 点						100点		

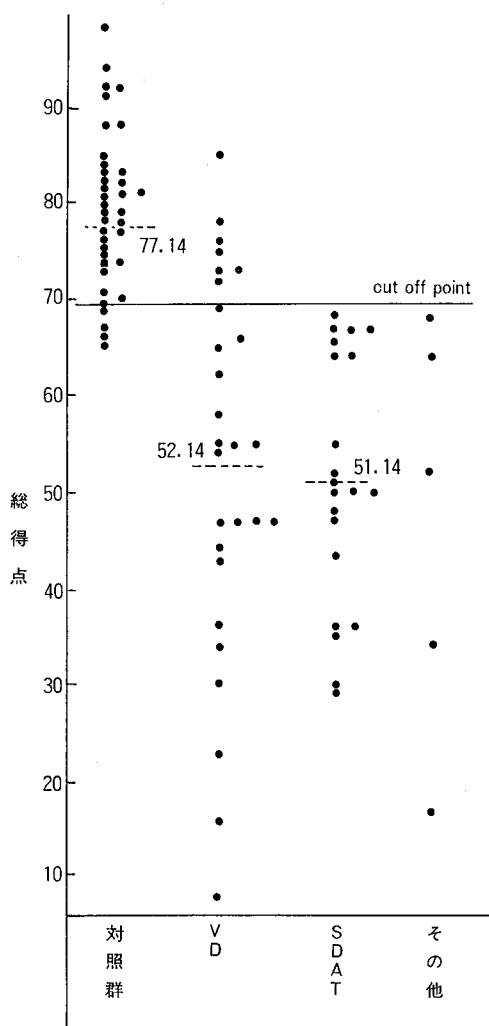


図1 Modified Mini-Mental State Examination (3 MS)

2. 本テストは, sensitivity 88.9%, specificity 87.4%と高い信頼度で期待できる。

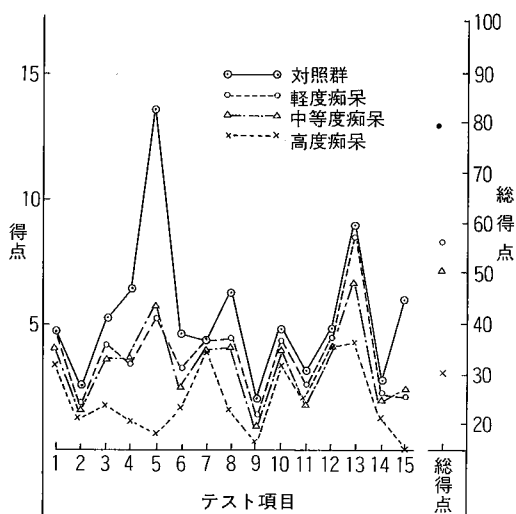


図2 Modified Mini-Mental State Examination

3. 対照群(非痴呆)と痴呆群で成績の差が大きい4項目で痴呆のスクリーニングテストが作れる可能性がある。

文 献

- 1) 長谷川和夫, 井上勝也, 守谷国光: 老人の痴呆診査スケールの一検討. 精神医学 16: 956-965, 1974
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. J Psychiatr Res 12: 189-198, 1975
- 3) 森 悦朗, 三谷洋子, 山鳥 重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. 神経心理学 1: 82-90, 1985
- 4) Teng EL, Chui HC: The Modified Mini-Mental State (3 MS) Examination. J Clin Psychiatry 48: 314-318, 1987

アルツハイマー病脳の 形態学的変化

Morphological Changes in the Brain with Alzheimer's Disease

熊本大学医学部神経精神科/教授

宮川 太平*

1. はじめに

アルツハイマー病における脳の形態学的変化として、肉眼的には大脳の広汎にわたる萎縮、組織学的には神経細胞の萎縮・脱落ならびに老人斑(SP)とアルツハイマー原線維変化(NFT)などが主な所見とされている。これらの所見の中でもSPとNFTがきわめて多数、かつ同時に出現す

ることから、アルツハイマー病ではSPとNFTがもっとも重要な所見とされている。

2. 脳老人斑(SP)

従来、典型老人斑、原始老人斑ならびに核老人斑に分けられてきた。われわれは、パラフィンブロックから300枚の連続切片(原さ5 μ m)を作製

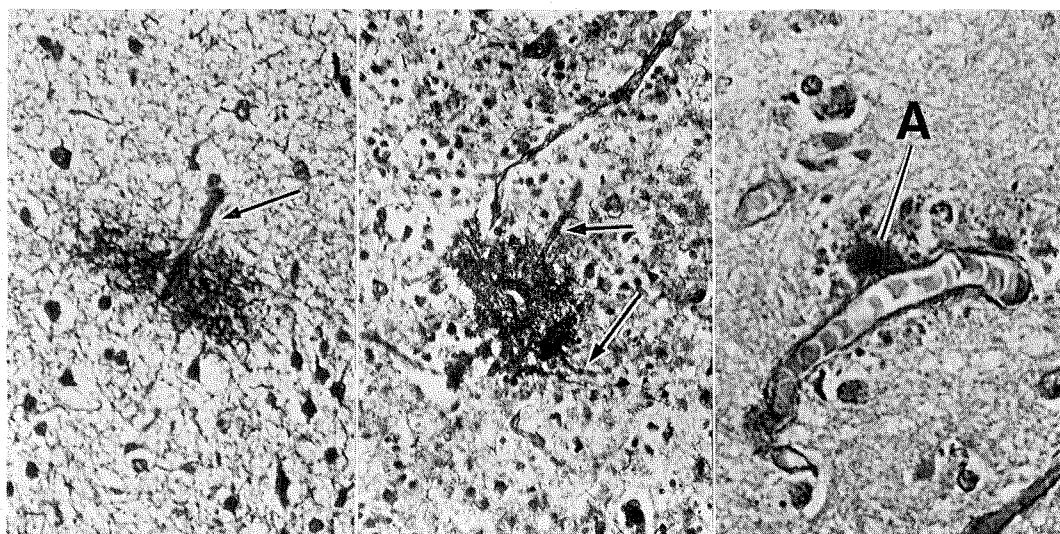


図1 毛細血管(矢印)が原始老人斑の中心に存在している(銀染色 $\times 320$)。

図2 原始老人斑へ毛細血管(矢印)が進入している(銀染色 $\times 280$)。

図3 典型老人斑の芯を形成するアミロイド塊(A)が毛細血管に付着している(PAS染色 $\times 480$)。

*Taihei MIYAKAWA, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University Medical School, Kumamoto.

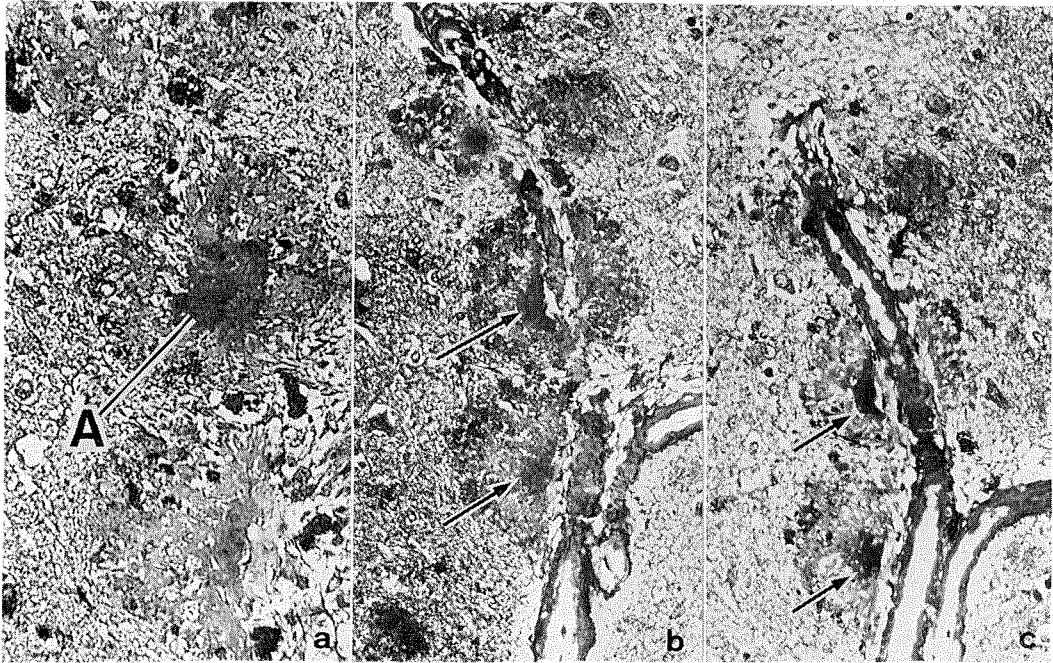


図4 a: 典型老人斑は毛細血管と関係なくみえる。(A)芯を形成するアミロイド(エボン包埋切片, トルイジンブルー染色×540)。

b: aの連続切片。典型老人斑の芯をなすアミロイド(矢印)は毛細血管壁に付着している(×360)。

c: 4-bの連続切片。アミロイド(矢印)は毛細血管の裏面に付着している(×360)。

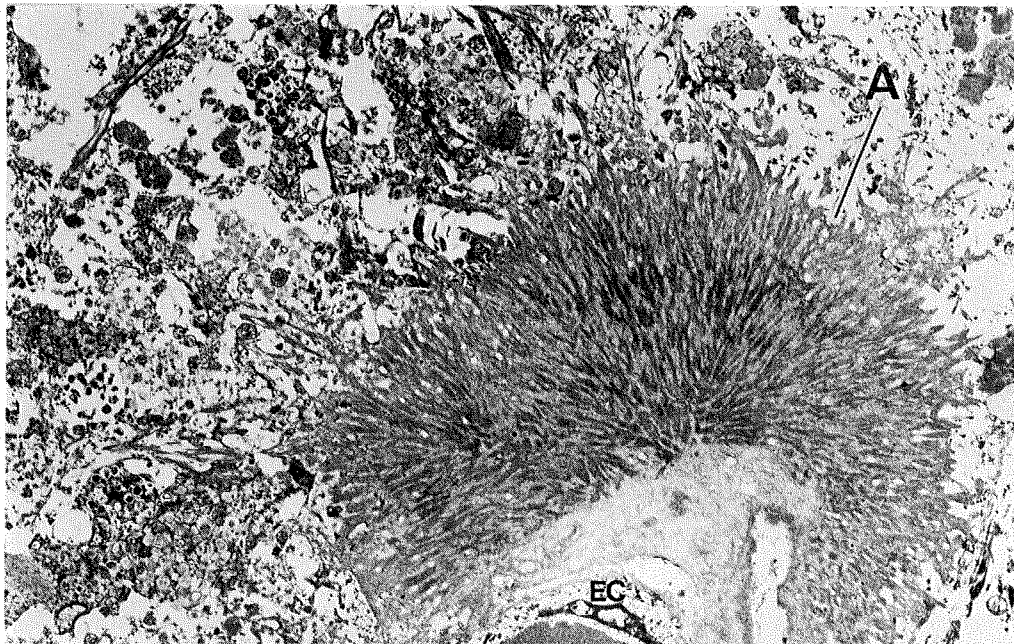


図5 典型老人斑の核をなすアミロイド

無数のアミロイド線維(A)が毛細血管壁から周囲に向い放射状に広がっている。(EC) 血管内皮細胞(×2,480)。

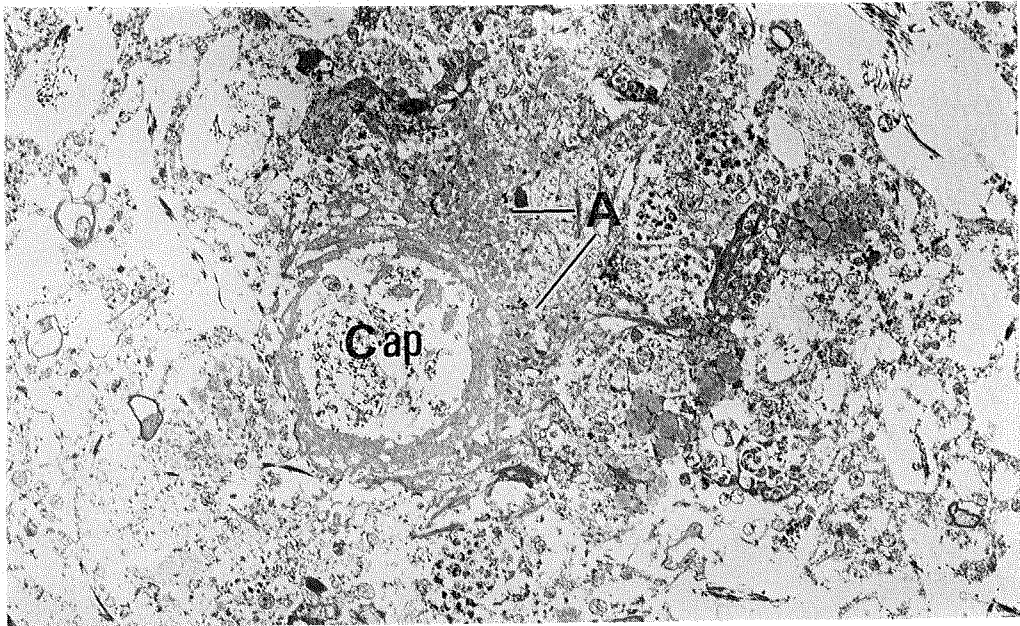


図6 原始老人斑。変性した毛細血管 (Cap) の周囲から老人斑内にアミロイド線維(A)が広がっている (×3,130)。

し、銀染色とPAS染色を施して観察した。その結果、老人斑のほとんどが毛細血管と密接な関係を持っており、毛細血管が老人斑を貫通しているもの(図1, 2)や老人斑の芯をなすアミロイド塊が毛細管壁に付着しているのがみられた(図3)。エポキシ包埋ブロックから連続切片を製作しトルイジンブルー染色を施して観察したところ、同一老人斑で毛細血管とは関係がないように見えるもの(図4-a)も連続切片で観察すると毛細血管が老人斑を貫いていた(図4-b, c)。典型老人斑の核を形成するアミロイドを電子顕微鏡で観察すると、無数のアミロイド線維が

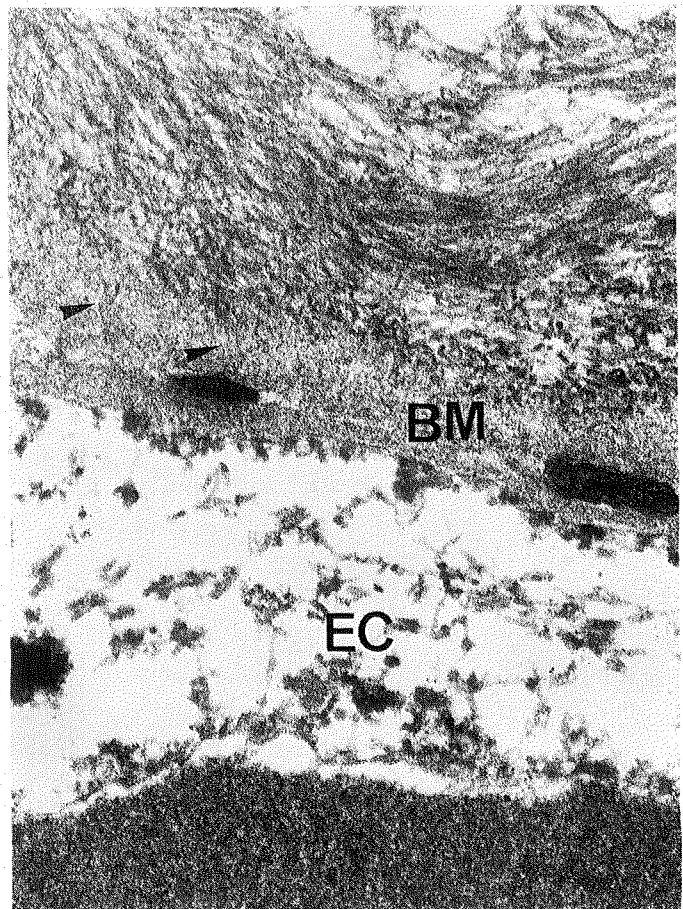


図7 アミロイド線維は基底膜 (BM) 上で形成されている (矢頭印)。(EC)血管内皮細胞(×45,580)。

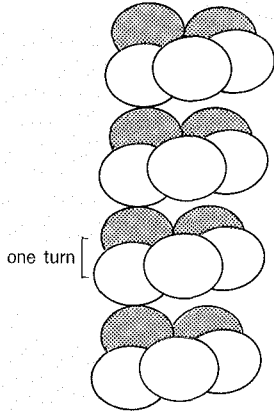


図8 アミロイド線維の模型(宮川)

毛細血管から脳実質に放射状に伸び出して広がっている(図5)。また、光学顕微鏡で血管と関係が見出し難いものでも、電顕用に再包埋して観察すると老人斑の中心に変性した毛細血管を見出すことができる(図6)。そして、アミロイド線維は毛細血管の基底膜の外側部で結晶化されていると思われる像が得られた(図7)¹²⁾。老人斑と毛細血管の関係については脳の凍結割断により走査電子顕微鏡で観察しても同様の結果を得た³⁾。脳の毛細血管と老人斑とが密接な関係があることは、Glennnerら(1984)⁴⁾、Pouplardら(1986)⁵⁾ならびにDelacourteら(1987)⁶⁾によっても報告されている。以上の見解とは異なり、Friedeら(1962)⁷⁾は老人斑の92%は血管とは関係がないとした。Wisniewskiら(1973⁸⁾、1981⁹⁾)は、神経突起の変性が一次的でアミロイドは二次的に沈着するとし、ミクログリアがアミロイドを産生しているとした。最近、変性し腫大した突起が存在せず、Bodian染色やPAS染色などでは染色されないが蟻酸処理をした切片で β -protein抗血清により染め出されるものをdiffuse plaqueと呼んでいる(Yamaguchiら、1988)¹⁰⁾。そして、これを神経原性のものと推測している。このようなplaqueをProbstら(1987)¹¹⁾は、ミクログリアが深く関与しているという。しかしながら、このようなamyloid protein precursorは正常脳にもみられることから、果たしてamyloid protein precursorがどこでアミロイド線維として結晶化されるかについては意見の一致を得るに至っていない。とこ

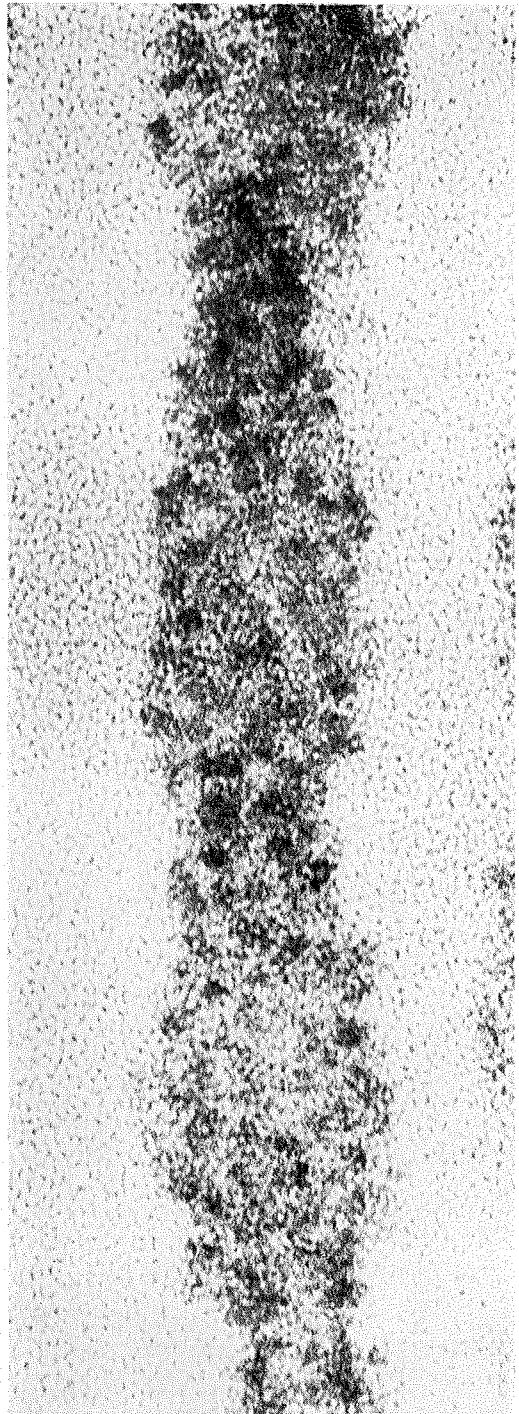


図9 NFTの1本の線維の縦断方向の像
直径約35Åのglobular subunitsからなる
8本のprotofilamentsが螺旋状によじれて、
周期的に緊縮部を形成している(×952,000)。

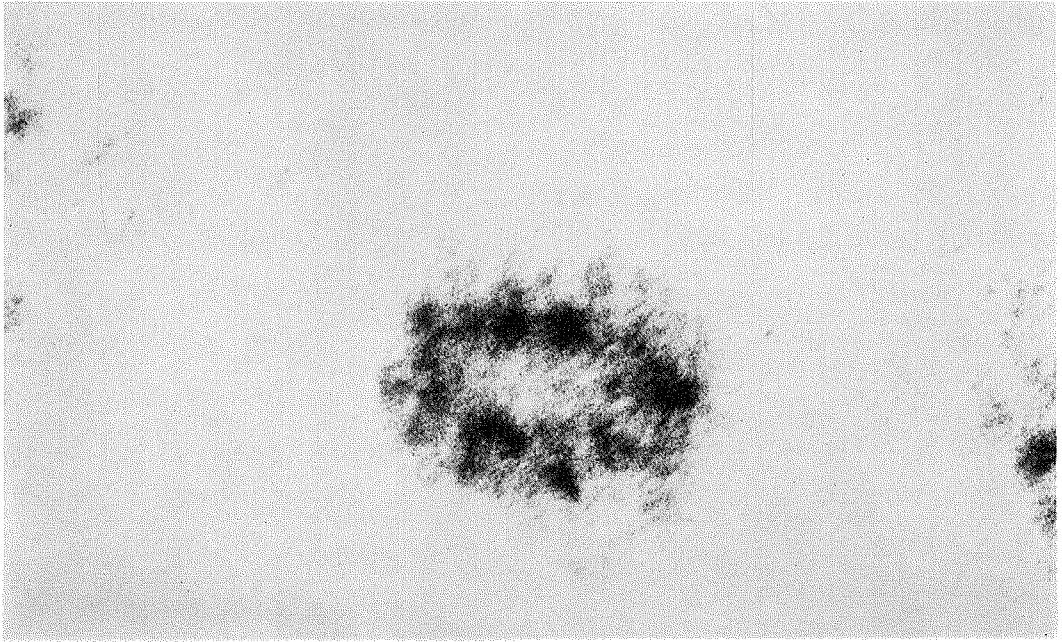


図10 NFTの横断面
約8個の globular subunits が中空を囲んでいる (×1,173,000)。

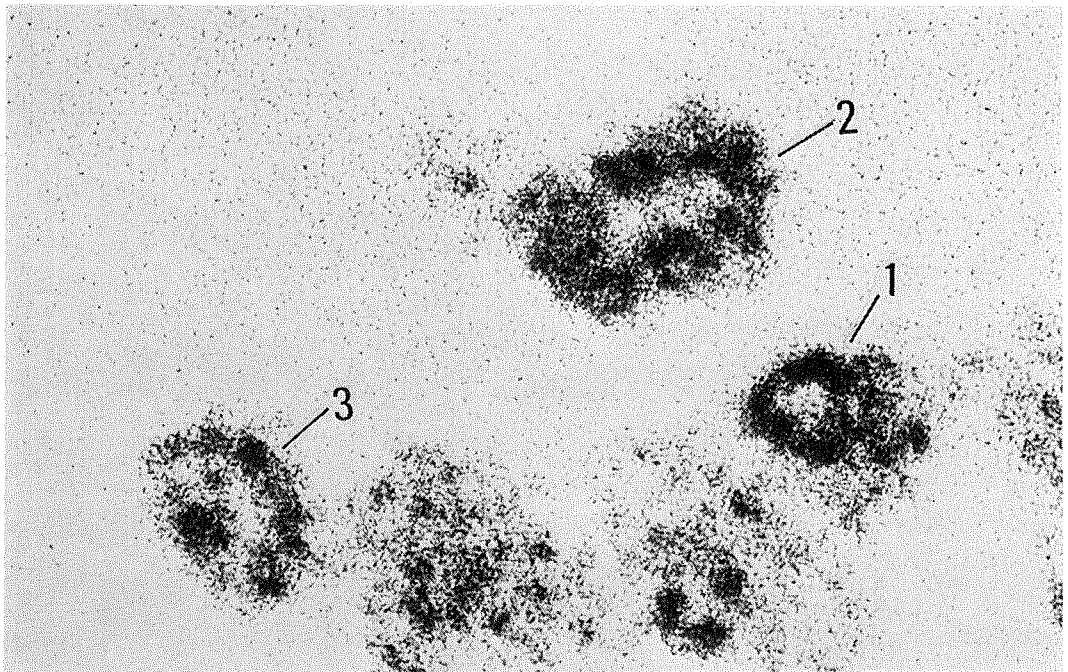


図11 NFTの横断面
直径の長いもの(2)では globular subunits は疎に、短いもので(1)は密に結合している (×1,020,000)。

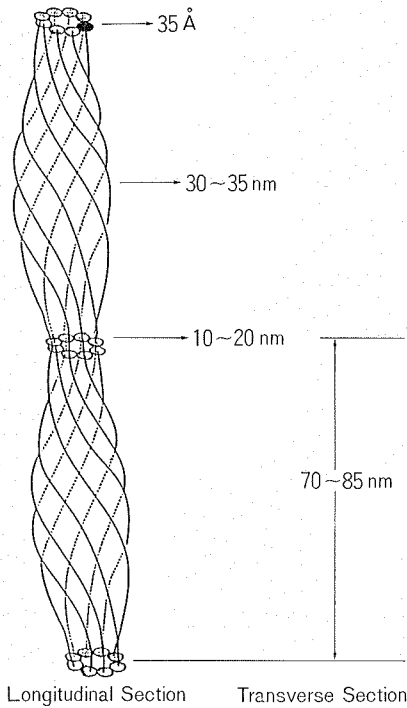


図 12 NFT の模型 (宮川)

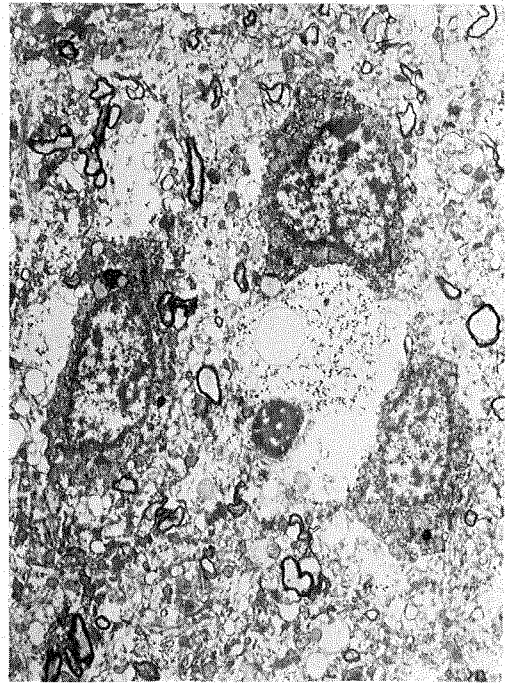


図 13 大脳皮質の神経細胞
神経細胞は単純萎縮に陥っている (×2,790)。

ろでわれわれは、それまで不明であったアミロイドの構造を急速凍結法を用いてレプリカを作製し観察した結果、アミロイド線維は直径約 30Å の globular subunits が螺旋状に繋がった 1 本の線維でできており、縦軸方向に中空を持った形を示すことを明らかにした^{12) 13)}。そして、超薄切片法でも同様の結果を得た¹⁴⁾。そのモデルを図 8 で示す。

3. 神経原線維変化 (NFT)

1963 年 Kidd¹⁵⁾ は、神経原線維変化の微細構造は 2 本の 100Å の filaments がよじれてできており、長軸方向に 1 回転が 1,600Å の長さを持つことを報告して以来、NFT は PHF (paired helical filament) と呼ばれてきた。しかし、われわれが改めて切片法で検討したところ、縦断方向では、線維は多数の直径約 35Å の globular subunits からなる 8 本の protofilaments がよじれたものであり、約 70~85 nm の周期で緊縮部位を形成していた(図 9)。横断面では約 8 個の globular subunits が 1 本の中空を囲んで結合し (図 10)、直径の短



図 14 大脳皮質の毛細血管に接するグリア血管足の中に多量のリボクロームを容れている (×2,870)。

いものでは subunits が密に結合し、長いものは疎に結合していた(図 11)。このことから、NFT は globular subunits からなる 8 本の protofilaments が螺旋状によじれて 1 本の中空を囲んだ twisted tubule であり、周期的に緊縮部を持った構造であることが明らかとなった(図 11)¹⁶⁾。

4. 神経細胞の萎縮と毛細血管の変化

SP や NFT とは別に大脳皮質では広汎に神経細胞の単縮萎縮がみられる(図 12)。その周辺の毛細血管はグリアの血管足が腫大して、その中に多量のリポクロームを容れている。血管の基底膜も肥厚している(図 13)¹⁷⁾。また、血管を分離して走査型電子顕微鏡で観察した結果¹⁸⁾、広汎にわたる終動脈や毛細血管に変性が見出された。これらの所見から神経細胞の単純萎縮は脳・血管関門のなんらかの障害と深い関係があるものと推測された。

上述した脳の形態学的変化がどのような機序で発生するのかを総合的に解明することが今後の課題であろう。

文 献

- 1) Miyakawa T, Sumiyoshi S, Murayama E, Deshimaru M: Ultrastructure of capillary plaque-like degeneration in senile dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 29: 229-236, 1974
- 2) Miyakawa T, Shimoji A, Kuramoto R, Higuchi Y: The relationship between senile plaques and cerebral blood vessels in Alzheimer's disease and senile dementia. Morphological mechanism of senile plaques production. *Virchows Arch [B](Cell Pathol)* 40: 121-129, 1982
- 3) Miyakawa T, Uehara Y: Observation of amyloid angiopathy and senile plaque under a scanning electron microscope. *Acta Neuropathol (Berl)* 48: 153-156, 1979
- 4) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease and Down's syndrome. Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1131-1135, 1984
- 5) Pouplard-Barthelaix A, Dubas F, Jabbour W, Maher I, Emile J: An immunological view on the etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. In *Senile Dementia Early Detection* (edited by Bes A), John Libbey Eerotext Paris, 1986, pp 216-222
- 6) Delacourte A, Defossez A, Persuy P, Peers MC: Observation of morphological relationship between angiopathic blood vessels and degenerative neurites in Alzheimer's disease. *Virchows Arch [A]* 411: 199-204, 1987
- 7) Friede RL, Magee KR: Alzheimer's disease: presentation of a case with pathologic and enzymatic-histochemical observations. *Neurology* 12: 213-222, 1962
- 8) Wisniewski H, Terry RD: Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. *Progr Neuropathol* 11: 1-26, 1973
- 9) Wisniewski H, Moretz R, Lossinski A: Evidence for induction of localized amyloid deposite and neurite plaques by an infectiuos agent. *Ann Neurol* 10: 517-522, 1981
- 10) Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Ihara Y: A variety of cerebral amyloid deposits in the brain of the Alzheimer-type dementia demonstrated by β -protein immunostaining. *Acta Neuropathol* 76: 541-549, 1988
- 11) Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C, Ulrich J: A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol* 74: 133-141, 1987
- 12) Miyakawa T, Katsuragi S, Watanabe K, Shimoji A, Ikeuchi D: Ultrastructural studies of amyloid fibrils and senile plaques in human brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 70: 202-208, 1986
- 13) Miyakawa T, Watanabe K, Katsuragi S: Ultrastructure of amyloid fibrils in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Virchows Arch [B] (Cell Pathol)* 52: 99-106, 1986
- 14) Miyakawa T, Katsuragi S, Kuramoto R: Ultrastructure of perivascular amyloid fibrils in Alzheimer's disease. *Virchows Arch[B](Cell Pathol)* 56: 21-24, 1988
- 15) Kidd M: Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* 197: 192-193, 1963
- 16) Miyakawa T, Katsuragi S, Araki K, Hashimura

- T, Kimura T, Kuramoto R : Ultrastructure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Virchows Arch [B] (Cell Pathol)* 57 : 267-273, 1989
- 17) Miyakawa T, Kuramoto R : Ultrastructural study of senile plaques and microvessels in the brain with Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann Med* 21 : 99-102, 1989
- 18) Miyakawa T, Uehara Y, Desaki J, Kimura T, Kuramoto R : Morphological changes of microvessels in the brain with Alzheimer's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 42 : 819-824, 1988

老年期痴呆研究会

会 長 相澤 豊三

世 話 人 浦澤 喜一 山下 格 沓澤 尚之 小暮 久也
大友 英一 後藤 文男 田崎 義昭 赫 彰郎
長谷川和夫 福内 靖男 保崎 秀夫 吉田 充男
祖父江逸郎 長谷川恒雄 半田 肇 山口 成良
阿部 裕 尾前 照雄 亀山 正邦 西村 健
小澤 利男 高橋 和郎 井形 昭弘 藤島 正敏
(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶応義塾大学医学部神経内科

老年期痴呆研究会誌 Vol. 4 1990

(第4回老年期痴呆研究会記録)

発行日 平成3年9月25日

編 集 老年期痴呆研究会
発 行 会 長 相澤豊三

事務局 慶応義塾大学医学部神経内科
責任者 後藤文男

後 援 日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
〒101 ☎03-3863-1225

(非売品)

制作/科学評論社

The Japanese Research Group on Senile Dementia

President Toyozo AIZAWA, M.D.

Organizers Kiichi URASAWA, M.D. Itaru YAMASHITA, M.D.
Takashi KUTSUZAWA, M.D. Kyuya KOGURE, M.D.
Eiichi OTOMO, M.D. Fumio GOTOH, M.D.
Yoshiaki TAZAKI, M.D. Akiro TERASHI, M.D.
Kazuo HASEGAWA, M.D. Yasuo FUKUUCHI, M.D.
Hideo HOSAKI, M.D. Mitsuo YOSHIDA, M.D.
Itsuro SOBUE, M.D. Tsuneo HASEGAWA, M.D.
Hajime HANDA, M.D. Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
Hiroshi ABE, M.D. Teruo OMAE, M.D.
Masakuni KAMEYAMA, M.D. Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Toshio OZAWA, M.D. Kazuro TAKAHASHI, M.D.
Akihiro IGATA, M.D. Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

Secretariat Department of Neurology,
School of Medicine, Keio University, Tokyo.

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol. 4 1990

(The 4th Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia)

Published : September 25th, 1991

Edited & Published by : **The Japanese Research
Group on Senile Dementia**
President : Toyozo AIZAWA, M.D.

Secretariat : **Department of Neurology,
School of Medicine,
Keio University, Tokyo**
Supervisor : Fumio GOTOH, M.D.

Supported by : **Nippon Chemiphar Co., Ltd.**
2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho,
Chiyoda-Ku, Tokyo 101, Japan
PHONE : 03-3863-1225

For Further Information : **Hospital Promotion Department**
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
PHONE : 03-3863-1225
TELEX : 2655390 NIPCHE J
FAX : 03-3861-9567 (Domestic & International)